

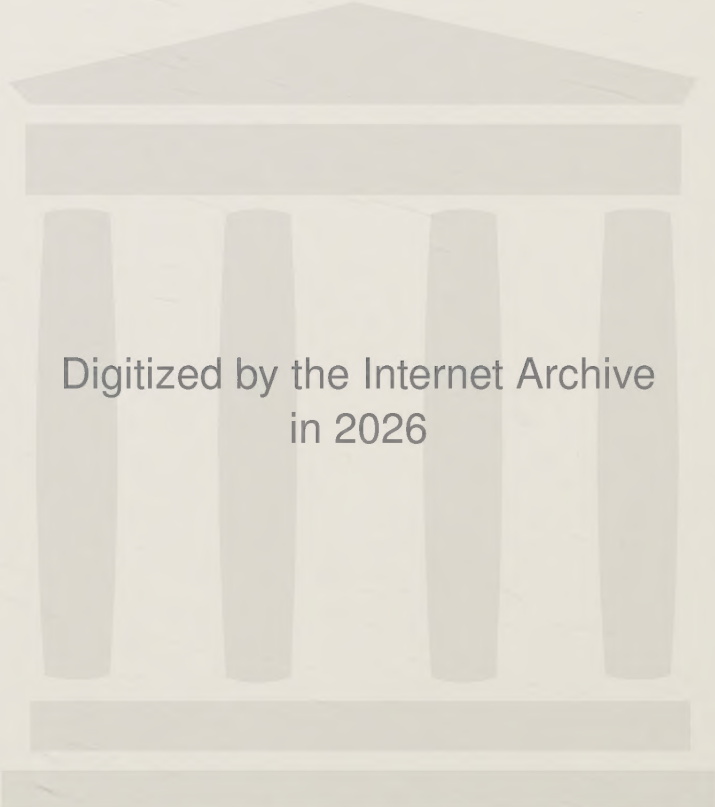
**WIRKUNG DES ALPHA - BLOCKERS U R A P I D I L
AUF DIE HÄMODYNAMIK VON PATIENTEN
MIT CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ OHNE
ARTERIELLE HYPERTENSION**

FRANZ HANY

1987

Disbui. München





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0022

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Vorstand: Prof. Dr.med. E. Buchborn

Wirkung des Alpha-Blockers URAPIDIL
auf die Hämodynamik von Patienten mit chronischer
Herzinsuffizienz ohne arterielle Hypertension

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz H a n y
aus Pfarrkirchen

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. K. Theisen

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. E. Buchborn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr.med.habil. S. Silber

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Oktober 1987

Gliederung und Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	EINLEITUNG	9
2.	HERZINSUFFIZIENZ	10
2.1	Definition	10
2.2	Formen und Ursachen	10
2.3	Dilatative Kardiomyopathie	11
2.4	Pathophysiologie, Hämodynamik und Symptomatologie der Herzinsuffizienz	12
2.5	Therapie	15
2.6	Prognose und Komplikationen	18
3.	URAPIDIL	19
3.1	Physikalische und chemische Eigenschaften	19
3.2	Pharmakokinetik	20
3.3	Pharmakodynamik	21
3.3.1	Alpha-Rezeptorenblocker: Theoretische Grundlagen	21
3.3.2	Wirkungsweise von Urapidil	23
3.4	Einfluß von Urapidil auf die Hämodynamik	23
3.5	Klinische Studien mit Urapidil	25
3.5.1	Urapidil bei parenteraler Anwendung	25
3.5.2	Orale Anwendung von Urapidil in Form der Retard-Kapseln	27
3.5.3	Urapidil bei Herzinsuffizienz	28
3.6	Kontraindikationen und Nebenwirkungen	30
4.	DARSTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNG	32
4.1	Ziel der Studie	32
4.2	Beschreibung der Patienten	32

4.3	Aufbau der Studie	33
4.4	Meßmethoden und Meßgrößen	35
4.4.1	Herzkatheter: Druck im linken Ventrikel und in der Arteria pulmonalis	35
4.4.2	Herzminutenvolumen	36
4.4.2.1	HMV nach dem Fickschen Prinzip	36
4.4.2.2	HMV nach der Thermodilutionsmethode	37
4.4.2.3	Vergleich der beiden Methoden	37
4.4.3	Äquilibriumradionuklidventrikulographie (ÄRNV)	37
4.4.3.1	Prinzip der ÄRNV	37
4.4.3.2	Bestimmung der Auswurffrac-tion (E.F.)	40
4.4.3.3	Bestimmung der Ventrikelvolumenverhältnisse	40
4.4.3.4	Strahlenbelastung	43
4.4.4	Berechnung hämodynamischer Größen	44
4.4.4.1	Herzindex	44
4.4.4.2	Schlagvolumen und Schlagvolumenindex	44
4.4.4.3	Quotient Füllungsdruck/Herzindex	44
4.4.5	Blutdruck	45
4.4.6	Plasmaspiegel	45
4.5	Statistische Methoden	45
4.5.1	Vorüberlegungen	45
4.5.2	Die statistischen Testverfahren	48
4.5.2.1	Der Wilcoxon-Test	48
4.5.2.2	Der t-Test	48
4.5.2.3	Die Rangvarianzanalyse nach Friedman	49
4.6	Hypothesen	49
5.	ERGEBNISSE DER STUDIE	51
5.1	Ergebnisse der Akutstudie	51
5.1.1	Mittlerer Pulmonalarteriendruck	51
5.1.2	Systolischer und diastolischer Pulmonalarterien- druck	52
5.1.3	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck	54
5.1.4	Auswurffrac-tion des linken Ventrikels	55
5.1.5	Größenverhältnisse des linken Ventrikels	56
5.1.6	Herzminutenvolumen	57

5.1.7	Herzindex	59
5.1.8	Schlagvolumenindex	59
5.1.9	Quotient Füllungsdruck/Herzindex	59
5.1.10	Herzfrequenz	61
5.1.11	Blutdruck	62
5.1.12	Plasmaspiegel	62
5.1.13	Unerwünschte Reaktionen	63
5.2	Ergebnisse der Langzeituntersuchung	64
5.2.1	Pulmonalarteriendruck	64
5.2.2	Herzminutenvolumen	65
5.2.3	Auswurffraktion	65
5.2.4	Linksventrikuläre Volumenverhältnisse	66
5.2.5	Herzfrequenz	66
5.2.6	Blutdruck	67
5.2.7	Plasmaspiegel	67
5.2.8	Nebenwirkungen	67
6.	DISKUSSION	68
7.	ZUSAMMENFASSUNG	73
8.	LITERATUR	75
	LEBENS LAUF	87

1. EINLEITUNG

Die chronische Herzinsuffizienz ist vorwiegend eine Erkrankung des höheren Alters, meist auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung; jedoch tritt sie auch bei jüngeren Patienten auf, vor allem wenn angeborene oder erworbene Vitien die Ursache sind. Auch Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gehören in der Regel jüngeren und mittleren Altersgruppen an.

Oft ist die Ursache der Herzinsuffizienz unbekannt oder deren kausale Therapie nicht möglich. Dann besteht das Therapieziel in einer Verbesserung der klinischen Symptomatik über eine Beeinflussung der Hämodynamik. Auch die Verlängerung der Lebenserwartung wird angestrebt.

Während Digitalis und Diuretika seit langem bekannt und als Basistherapeutika in Gebrauch sind, gilt das wissenschaftliche Interesse seit einigen Jahren verstärkt Substanzen, die durch einen gefäßerweiternden Effekt das sog. *afterload* verringern.

Auch die vorliegende Studie beschäftigt sich mit einem Präparat, das zu dieser Gruppe gezählt wird: dem Alpha-Blocker *Urapidil*. Untersucht werden die akuten hämodynamischen Effekte bei intravenöser Injektion. Außerdem sollen orientierende Daten bei oraler Langzeittherapie erhoben werden.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß zu *Urapidil* wenig Primärliteratur vorliegt und daher zur Charakterisierung und Bewertung dieses Arzneimittels ergänzend auch auf Beiträge anlässlich von Symposien und Veranstaltungen der Pharma-Industrie zurückgegriffen werden muß.



2. HERZINSUFFIZIENZ

2.1 Definition

Herzinsuffizienz ist die Unfähigkeit des Herzens, in Ruhe und/oder bei Belastung eine angemessene Blutzirkulation aufrechtzuerhalten und damit die Körperperipherie ausreichend zu versorgen, d.h. das Herzzeitvolumen ist gegenüber den Erfordernissen herabgesetzt. Dazu kommt der Rückstau des Blutes vor dem insuffizienten Herzen, also die Lungenstauung bei Links- und die Druckerhöhung im venösen System bei Rechtsherzinsuffizienz.

2.2 Formen und Ursachen

Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt nach dem zeitlichen Geschehen in akute und chronische Herzinsuffizienz. Ursachen des akuten Herzversagens sind z.B. der Herzinfarkt mit Lungenödem und/oder kardiogenem Schock, die akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz, akute Klappenläsionen, Rhythmusstörungen und die Lungenembolie.

Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz sind meist myokardiale Schäden im fortgeschrittenen Stadium einer koronaren Herzerkrankung oder primäre bzw. sekundäre Kardiomyopathien. Einen zusammenfassenden Überblick gibt Tabelle 1.

Bei den Patienten, die in der vorliegenden Studie untersucht und behandelt wurden, lag immer eine dilatative Kardiomyopathie der Herzmuskelschwäche zugrunde. Daher sollen im folgenden die anderen Formen und Ursachen der Herzinsuffizienz in den Hintergrund treten.

Tabelle 1: Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz
(modifiziert nach 111)

Druck- und Volumenüberlastung (Hypertonus, erworbene und angeborene Klappenfehler, Shuntvitien, chron. Lungenerkrankung)
Störung der Sauerstoffversorgung (Koronare Herzerkrankung, Anämie, Hypoxämie)
Primäre Kardiomyopathien (dil.KMP, IHSS, Endomyokardfibrose)
Rhythmusstörungen
Endokrine und Stoffwechselstörungen (Hyper-/Hypothyreose, Urämie, Diabetes, Hyper-/Hypokaliämie, Amyloidose, Dys-/Paraproteinämie etc)
Neuromuskuläre Erkrankungen (Progressive Muskeldystrophie, Sklerodermie etc.)
Toxisch-medikamentös (β -Blocker, Antiarrhythmika, Alkohol, Schwermetalle etc.)
Perikarderguß, Pericarditis constrictiva, Strombahnhindernisse (z.B. großer Vorhofthrombus)
Tumoren, Sarkoidose
Nach Infektionen, Schwangerschaft, Traumen, Elektrounfällen, Strahlenschäden

2.3 Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie umfaßt eine Gruppe von Herzmuskelerkrankungen, deren Ursachen per definitionem unbekannt sind, wenngleich eine Reihe ätiologischer und konditionierender Faktoren genannt werden, z.B. genetische Faktoren, Schwangerschaft, neurogene Ursachen, intermittierende arterielle Hypertonie, Alkohol, Virusinfekte und immunologische Mechanismen (Lit. bei 82). Die Diagnose stützt sich auf Befunde wie Kardiomegalie im Röntgenbild, vergrößertes enddiastolisches Volumen, verminderte Auswurfraction und globa-

le Kontraktionsstörungen bei Herzkatheteruntersuchungen. Oft sind Rhythmusstörungen und EKG-Veränderungen, wie Links-schenkelblock oder Linkshypertrophie zu beobachten. Eine Stauungsinsuffizienz ist meistens vorhanden. Andere Herzerkrankungen, wie Klappenfehler, Hypertonus, Perikarditis, Koronare Herzerkrankung oder Lungenerkrankungen müssen ausgeschlossen werden.

Pathologisch-anatomisch finden sich zwar charakteristische, aber unspezifische degenerative Veränderungen. Lichtmikroskopisch läßt sich ein myofibrillärer nicht fibrosierender von einem myofibrillär diffus fibrosierenden und einem lokal fibrosierenden Typ unterscheiden (106).

Häufig und abhängig von der Schwere und Dauer der Erkrankung können humorale unspezifische Antikörper gegen Myokardgewebe und an das Myokard gebundene Immunglobuline vor allem vom Typ IgG und IgA nachgewiesen werden (9, 82). Möglicherweise spielt auch eine Störung der Suppressor-T-Lymphozyten-Funktion eine Rolle in der Pathogenese (34).

Therapeutisch kommt die bei Herzinsuffizienz übliche Palette einschließlich der Vasodilatoren in Frage (siehe Kap. 2.5), wobei vielleicht auch β -Blocker die Langzeitprognose verbessern können (143). Insgesamt ist die Prognose jedoch ungünstig. Eine intensive Therapie bessert zwar die Symptomatik, kaum aber die Lebenserwartung (52).

2.4 Pathophysiologie, Hämodynamik und Symptomatologie der Herzinsuffizienz

Die Auswirkungen der Herzinsuffizienz auf den Organismus sind vielgestaltig. Fast alle Organe des menschlichen Körpers sind betroffen, so daß Symptome seitens der Organperipherie oft das klinische Bild beherrschen. Der Anfang der Kausalkette

ist die Leistungsschwäche, d.h. die herabgesetzte Kontraktilität des Herzens, die sich zuerst bei Belastung, später auch in Ruhe auswirkt. Während das gesunde Herz sich in erster Linie durch nervös-humorale Steuerung, d.h. Steigerung des Sympathikotonus, Belastungen anpaßt, was sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens, nicht jedoch des linksventrikulären enddiastolischen Druckes äußert, ist die kontraktilitätssteigernde Wirkung des Sympathikus bei Herzinsuffizienz wegen der Abnahme der kardialen β -Rezeptoren (12) und der Noradrenalin-speicher (26,30) herabgesetzt (21). So versucht der funktionsgeschwächte Ventrikel zusätzlich durch volle Ausschöpfung autoregulativer Mechanismen, wie sie Frank (36) und Starling (132) beschrieben haben, nämlich der vermehrten diastolischen Faservordehnung und vermehrten enddiastolischen Füllung, das Schlagvolumen zu erhöhen und so ein ausreichendes Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Volumen und Druck des linken Ventrikels in der Enddiastole sind damit bereits in Ruhe erhöht oder steigen zumindest bei Belastung deutlich an (115). Die Auswurf-fraction ist dagegen erniedrigt und fällt bei Belastung noch weiter ab (vgl. Abbildung 1).

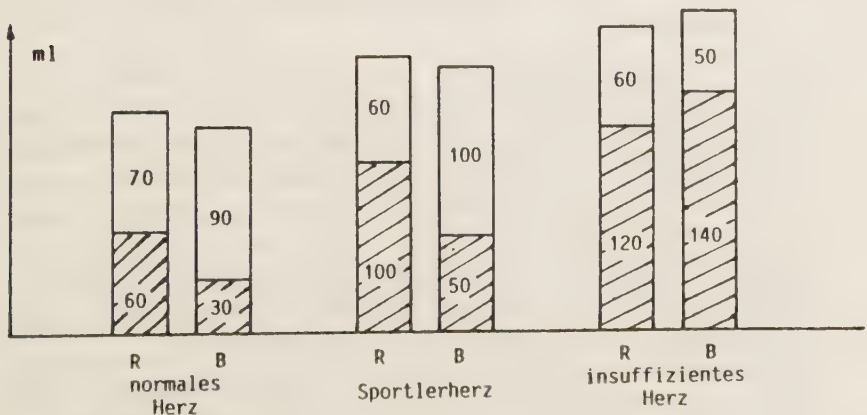


Abbildung 1: Endsystolisches Volumen (schraffiert) und Schlagvolumen des linken Ventrikels in Ruhe (R) und bei Belastung (B)

Die durch ein niedriges Herzzeitvolumen bedingte verminderte Nierendurchblutung aktiviert als weiteren Kompensationsmechanismus das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Der erhöhte Sympathikotonus bewirkt eine erhöhte Herzfrequenz, vor allem aber eine von Angiotensin II unterstützte verstärkte arterielle Vasokonstriktion, d.h. eine Erhöhung des peripheren Widerstandes, der letztlich wieder zur einer Verschlechterung der Auswurffrac-tion und des Herzzeitvolumens führt. Es liegt ein sog. *afterload-mis-match* vor (114): Für eine bestimmte Nachlast, als ventrikuläre Wandspannung definiert und dem peripheren Widerstand entsprechend, ist das Schlagvolumen zu gering im Vergleich mit einem gesunden Herzen. Ein erhöhter Natriumgehalt der Gefäßwand (84) vermindert deren Reagibilität auf metabolische Reize und verstärkt die Gefäßverengung. Alpha-Rezeptoren gewinnen einen stärkeren Einfluß auf die Vasodilatation (19, S.189).

Die Druckerhöhung im venösen System, bedingt durch die Natrium- und Wasserretention durch Aldosteron, die venöse Vasokonstriktion des Sympathikus und ggf. die herabgesetzte Pumpleistung des rechten Ventrikels, zeigt sich in der Ausbildung von Ödemen, einer Hepatomegalie und gastrointestina-len Symptomen.

Der Anstieg des Füllungsdruckes im linken Ventrikel, der sich in die Lungengefäße fortsetzt, führt zum Flüssigkeitsaustritt in das Lungengewebe und imponiert zuerst als Dyspnoe, später als feuchte Rasselgeräusche, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe bis zum Lungenödem. Die vom erhöhten Pulmonalkapillardruck ausgelöste Dyspnoe erfährt eine zusätzliche Komponente durch eine Azidose, verursacht von dem verringerten Abtransport saurer Stoffwechselprodukte durch das niedrige Herzzeitvolumen. Das verminderte Herzzeitvolumen und der verlangsamte peripheren Blutfluß haben eine Steigerung der Sauerstofftransportkapazität, erkennbar an einer Polyglobulie, und eine verstärkte Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie, sichtbar an einer Zyanose, zur Folge. Ein zerebrales

Sauerstoffdefizit äußert sich in Müdigkeit, schnellerer Erschöpfbarkeit und herabgesetzter Leistungsfähigkeit.

Zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz dient die funktionelle Klassifikation der New York Heart Association (95):

Grad I: Patienten mit Herzkrankheit ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Grad II: Patienten mit geringgradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Grad III: Patienten mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Grad IV: Patienten, die unfähig sind, irgendeine körperliche Tätigkeit ohne Mißbehagen auszuführen.

Zusammengefaßt führt die verminderte Kontraktilität zu Kompensationsmechanismen, die als Erhöhung der sog. Nachlast (Vasokonstriktion) und Vorlast (Frank-Starling-Mechanismus, vermehrtes Blutvolumen) imponieren. Hier setzt die Therapie der Herzinsuffizienz ein.

2.5 Therapie

Therapie der akuten Herzinsuffizienz:

Da in dieser Studie Patienten mit kompensierter chronischer Herzinsuffizienz der klinischen Schweregrade NYHA II-III untersucht und mit Urapidil behandelt wurden, soll auf die therapeutischen Maßnahmen bei akuter Herzinsuffizienz nur der Vollständigkeit halber kurz eingegangen werden.

Beim Lungenödem ist die Senkung des Pulmonalkapillardruckes das entscheidende Ziel. Vasodilatierende Substanzen, vor allem das Nitroglycerin, stehen heute an erster Stelle der medikamentösen Maßnahmen (20, 39). Rasch wirkende Diuretika, wie Furosemid, haben ebenfalls eine Berechtigung; eine mögliche Verminderung des Herzzeitvolumens ist aber zu bedenken. Auch Morphin hilft durch Dämpfung des Sympathikotonus und seine gefäßerweiternde Wirkung. In schweren Fällen ist die Beatmung mit positiv-endexpiratorischem Druck lebensrettend. Mit Nifedipin liegen ebenfalls gute Erfahrungen vor (101).

Beim kardiogenen Schock ist das primäre Problem das niedrige Herzzeitvolumen, wobei der Füllungsdruck stark erhöht ist. Positiv inotrope Sub-

stanzen, nämlich Katecholamine, werden hier eingesetzt (126) und evtl. mit Vasodilatoren kombiniert. Eine mäßige Senkung des Füllungsdruckes ist nützlich; der optimale Füllungsdruck ist aber in der Regel vom Ausgangswert abhängig und liegt meist über dem Normalwert (22).

Therapie der chronischen Herzinsuffizienz:

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz erfolgt je nach Ursache auf drei möglichen Ebenen (nach 86):

- (1) Therapie der Ursache, z.B. konsequente Behandlung eines Hypertonus, Operation angeborener oder erworbener Herzfehler, Bypass-Operation, Korrektur einer Schilddrüsenfunktionsstörung, antibiotische Behandlung einer Endokarditis, Schrittmacher-Implantation,
- (2) Therapie von verschlimmernden Faktoren, z.B. Beseitigung von Rhythmusstörungen, Absetzen negativ inotroper Medikamente, Behandlung einer Anämie oder fieberhaften Erkrankung, und
- (3) symptomatischer Therapie.

Gerade bei der dilatativen Kardiomyopathie bleibt in der Regel nur die letztgenannte Möglichkeit. Körperliche Schonung, Diät und Kochsalzrestriktion mit Digitalis- oder/und Diuretikagabe stehen an erster Stelle des therapeutischen Stufenplans.

Digitalisglykoside wirken positiv inotrop, d.h. sie fördern die Kontraktilität des Herzmuskels und verbessern damit Herzzeit- und Schlagvolumen. Bei der Stauungsinsuffizienz ist ihr Nutzen unbestritten (135). Ebenso bei Vorhofflimmern mit schneller Überleitung. Doch besitzen sie eine relativ geringe therapeutische Breite und eine Reihe z.T. ernster Nebenwirkungen, wie ventrikuläre Rhythmusstörungen (111, 70). Diuretika wirken durch Reduzierung des Blutvolumens auf die Vorlast. Sie sind gut geeignet eine Stauung zu beseitigen, führen aber häufig zu einer Abnahme des meist ohnehin niedrigen Herzminutenvolumens.

Wenn die o.g. Maßnahmen nicht mehr ausreichen, wird ein zusätzliches Wirkungsprinzip realisiert: das der Vasodilatation. Venöse Gefäßerweiterung senkt den Pulmonalarteriendruck und den linksventrikulären Füllungsdruck, arterielle Gefäßerweiterung vermindert den bei Herzinsuffizienz erhöhten peripheren Widerstand, erleichtert damit den linksventrikulären Auswurf, erhöht also Auswurffraktion und Schlagvolumen, und vermindert über die verbesserte Volumenleistung den Füllungsdruck. Die wichtigsten Vertreter sind die Nitrate als venöse Vasodilatoren, Hydralazin als arterieller Dilator, Prazosin mit Wirkung auf beide Kreislaufschenkel und ACE-Hemmer mit Wirkung über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Positive Erfahrungen mit Vasodilatoren gab es bereits in den 50er Jahren (16, 58, 118), doch erst seit 1970 setzt man sich intensiv damit auseinander (24, 35, 44). Während bei der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz erfreuliche Ergebnisse erzielt werden, ist dies bei der chronischen Herzinsuffizienz noch nicht uneingeschränkt der Fall, zumal auch vom theoretischen Denkansatz her Zweifel bleiben, ob die Durchbrechung der körpereigenen Regulationsmechanismen, wie des erhöhten Füllungsdruckes und der peripheren Vasokonstriktion, sinnvoll ist. Liegt doch die Ursache der Herzinsuffizienz im Herz selbst, nicht in der Kreislaufperipherie. Einsetzende Gegenregulation auf medikamentöse Maßnahmen schwächt darüber hinaus häufig den anfänglichen positiven Effekt erheblich ab.

Dennoch gelang kürzlich der Nachweis, daß Vasodilatoren, speziell die Kombination von Hydralazin (300 mg/Tag) und Isosorbiddinitrat (160 mg/Tag) die Prognose bei leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz verbessern (27).

Die einzelnen bisher angewandten Substanzen erfüllten aber nicht immer die Erwartungen. Mit Prazosin beispielsweise wurden in der Langzeitbehandlung positive Erfahrungen beobachtet (28, 74), aber auch vermißt (107, 112). Selbst die ACE-Hem-

mer, die derzeit im Mittelpunkt des Interesses stehen und die überwiegend eine positive Beurteilung erfahren (23, 76, 128), können auch gegenteilige Wirkungen entwickeln (1).

So stehen derzeit sicherlich zu Recht Vasodilatoren noch an dritter Stelle nach den Diuretika und den Digitalisglykosiden in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, und es ist im Einzelfall zu entscheiden, ob ein Nutzen aus der Anwendung resultiert. Auch in dieser Studie wird eine Substanz mit gefäßerweiternder Wirkung, nämlich Urapidil, bei chronisch herzinsuffizienten Patienten eingesetzt und deren hämodynamische Auswirkung bei einmaliger intravenöser Gabe und anschließender mehrwöchiger oraler Gabe geprüft.

2.6 Prognose und Komplikationen

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist im allgemeinen ungünstig, es sei denn, deren Ursache kann möglichst bald kausaltherapeutisch angegangen werden. So gelingt es durch Operationen angeborener oder erworbener Vitien, durch konsequente Hochdruckbehandlung, Bypass-Operationen, Schrittmacherimplantation, Aneurysmektomie etc. den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend zu beeinflussen. Bei fortgeschrittener Gefügedilatation jedoch, beispielsweise bei der dilatativen Kardiomyopathie, bei schwerer koronarer Herzerkrankung oder beim chronischen Cor pulmonale hält sich der Erfolg der derzeitigen Bemühungen noch in Grenzen.

An Komplikationen sind in erster Linie Rhythmusstörungen zu erwähnen, die häufig zum Tode führen, besonders bei Patienten mit erheblich reduzierter Ventrikelfunktion (Auswurf fraktion unter 40%). Sie scheinen von einer antiarrhythmischen Therapie zu profitieren (139). Weitere schwerwiegende Komplikationen sind Bronchopneumonien, Lebernekrosen, Nierenversagen, Embolien und Elektrolytstörungen.

3. URAPIDIL

3.1 Physikalische und chemische Eigenschaften

6- (3-(4-(o-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propylamino)- 1,3-dimethyl-uracil, kurz Urapidil (Abbildung 3), wurde 1977 von Klemm und Prüsse in den Forschungslaboratorien der Arzneimittelfabrik Byk Gulden Lomberg, Konstanz, synthetisiert (63). Seit 1981 ist es unter dem Namen EBRANTIL in Form von Ampullen mit 25 mg und 50 mg Wirkstoff und Retardkapseln mit 30 mg auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen. Seit 1986 sind auch Retardkapseln mit 60 und 90 mg erhältlich.

Urapidil ist ein N1-arylsubstituiertes N4-Phenylpiperazinderivat. Die adrenolytischen (11), antihistaminergen und antihypertensiven (113), zentraldämpfenden und antidepressiven Eigenschaften der Arylpiperazine (Abbildung 2) sind bereits seit über 30 Jahren bekannt.

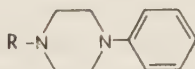


Abbildung 2: Phenylpiperazine

Durch ortho-Substitution einer Methoxygruppe am Arylkern und durch Verbindung des Phenylpiperazins am N1-Atom mit 6-Amino-1,3-dimethyluracil über eine Aminotrimethylenbrücke gelang es, die zentral dämpfende Komponente der Arylpiperazine zu reduzieren und die blutdrucksenkenden Eigenschaften zu verstärken.

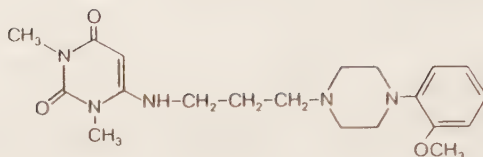


Abbildung 3: Urapidil

Strukturell besteht keine Ähnlichkeit mit anderen Antihypertensiva, wie Clonidin, Prazosin, α -Methyldopa oder Dihydralazin.

Das Molekulargewicht von Urapidil beträgt 387,5. Der Schmelzpunkt liegt bei 156-159 °C. In Wasser ist es schwer, in schwachen Säuren leicht löslich (63). Es besitzt keine optisch aktiven Zentren (141).

3.2 Pharmakokinetik

Die Serumkonzentration von Urapidil nach einmaliger intravenöser Injektion von 10 mg ist durch einen zweifachen exponentiellen Abfall gekennzeichnet. Die erste Phase - die Verteilung im Organismus - hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 5 bis 8 Minuten, die zweite Phase - die Elimination - eine von ca. 2,5 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 50-70% renal - 15% davon als unverändertes Urapidil - und zu 30-50% biliär. Der Hauptmetabolit M1 hat eine um zwei Zehnerpotenzen geringere und damit praktisch vernachlässigbare adrenolytische Aktivität. Die Plasmagesamtclearance liegt bei 182 ml/h/kg, der 15%ige renale Anteil wird glomerulär filtriert und tubulär sezerniert.

Bei Einnahme von 30 mg Urapidil in retardierter Form wird durch eine ca. vier Stunden dauernde Wirkstofffreisetzung nullter Ordnung nach etwa 4-6 Stunden ein plateauartiges Konzentrationsmaximum im Plasma erreicht. Die anschließende Eliminationshalbwertszeit von ca. 3,7 Stunden erklärt sich durch eine über vier Stunden hinausgehende geringe Wirkstofffreisetzung. Die enterale Resorptionsquote liegt bei 80%, dem first-pass-Effekt der Leber entgehen 78%. Das entspricht einer absoluten Bioverfügbarkeit von 60-65%. 95% der Substanz sind an Plasmaproteine gebunden. Bei Mehrfachapplikation ergibt sich keine Beeinflussung kinetischer Parameter (123, 149, 150).

Es gibt Hinweise, daß bei älteren Menschen bei oraler Gabe die Halbwertszeit verlängert und die maximale Plasmakonzentration erhöht ist um jeweils den Faktor 2-3 (90). Ähnliches gilt für Patienten mit Leberzirrhose (10). Die Halbwertszeit bei niereninsuffizienten, dialysepflichtigen Patienten ist um etwa den Faktor 1,5 verlängert (91). Eine Kumulation bei 30-60 mg/Tag in Form von Retardkapseln wurde jedoch nicht beobachtet (50).

3.3 Pharmakodynamik

3.3.1 Alpha-Rezeptoren: Theoretische Grundlagen

α -Rezeptoren trennt man nach Subtypen in α_1 - und α_2 -Rezeptoren und unterscheidet nach Lokalisation in zentrale und peripher prä- und postsynaptische Rezeptoren. Die Erregung zentraler inhibitorischer α_2 -Rezeptoren im Gebiet des Nucleus tractus solitarius, wie sie durch Clonidin und α -Methyldopa bewirkt wird (64, 140), führt über die Dämpfung der Sympathikus-Aktivität und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zur Blutdrucksenkung, deren Blockade zur Blutdruckerhöhung (18, 67).

Die Blockade peripherer präsynaptischer α_2 -Rezeptoren steigert die Noradrenalin-Freisetzung durch Unterdrückung der präsynaptischen Autoinhibition und führt zur Vasokonstriktion. Die Erregung postsynaptischer α_1 - und α_2 -Rezeptoren bewirkt ebenfalls eine Vasokonstriktion. Die Blockade postsynaptischer α_1 -Rezeptoren, wie etwa durch Prazosin, führt folglich zur Vasodilatation. Die Blockade der konstriktorischen postsynaptischen α_2 -Rezeptoren ist wegen der damit verbundenen präsynaptischen α_2 -Blockade und der konsekutiven Noradrenalinfreisetzung sowie der zentralen α_2 -Blockade mit Sympathikusaktivierung therapeutisch nicht sinnvoll (18).

Die vasokonstriktorische Wirkung der postsynaptischen α -Rezeptoren ist wahrscheinlich an die biochemischen Folgeaktionen der Calcium-Ionenfluxe und der Calcium-Ionenkonzentration im Zytoplasma gebunden (45).

Tabelle 2: Hämodynamische und Stoffwechsel-Wirkungen von Adrenorezeptoren

GEWEBE	REZEPTOR	AUSWIRKUNG von	STIMULATION bzw. BLOCKADE	
Herz	β_1 (u. β_2)	Kontraktilität Herzfrequenz	+	-
Niere	β_1	Renin	+	-
Gefäße	α_1 u. β_2 (präsynapt.)	Noradrenalin	+	-
	α_1 u. α_2 (postsynapt.)		Konstriktion	Dilatation
	β_2 (postsyn.)		Dilatation	Konstriktion
ZNS	α_2	Sympathikus	+	-
Leber	α_2	Triglyzeride Cholesterin	+	-
	β_2	Triglyzeride VLDL-Cholesterin	-	+

Legende: + Erhöhung
- Verminderung

Nicht nur an den Gefäßen werden α -Rezeptor-vermittelte Effekte deutlich. Auch der Lipidstoffwechsel wird durch α -Blockade oder -Stimulation beeinflusst (Tabelle 2). So konnte eine Senkung des Triglycerid- und des Cholesterinspiegels durch Prazosin und Terazosin, beides α_1 -Blocker, bewiesen werden. (45, 69).

3.3.2 Wirkungsweise von Urapidil

Urapidil blockiert die vaskulären postsynaptischen α_1 -Rezeptoren ähnlich wie Prazosin (121). Daraus erklärt sich eine vasodilatierende Wirkung auf Arterien mit konsekutiver Senkung des peripheren Widerstandes, wobei auch ein gefäßerweiternder Effekt auf Venen auftritt (89, 141).

Eine Beeinflussung der prä- oder postsynaptischen α_2 -Rezeptoren wird im Gegensatz zu früheren Auffassungen (123) nach neueren Untersuchungen als unwesentlich angesehen (141). Außerdem dämpft Urapidil zentral den Sympathikotonus. Dieser Mechanismus ist bis jetzt unbekannt und läuft im Unterschied zu Clonidin nicht über zentrale α_2 -Rezeptoren ab. Auch Histamin-, Dopamin-, Serotonin-, Muskarin- und Opioid-Rezeptoren spielen keine Rolle. Die Erregbarkeit zentraler Barorezeptoren wird durch Urapidil abgeschwächt. Ein leichter β_1 -blockierender Effekt scheint wahrscheinlich (141).

3.4 Einfluß von Urapidil auf die Hämodynamik

Untersuchungen an narkotisierten normotensiven Katzen zeigten, daß die intravenöse Gabe von Urapidil zu einer Senkung des Blutdruckes führt. Die Herzfrequenz sinkt geringfügig, das Herzzeitvolumen erhöht sich allenfalls gering, die

ventrikuläre Anspannungsgeschwindigkeit (dp/dt) nimmt ab. Zentraler Venendruck und linksventrikulärer enddiastolischer Druck zeigen eine fallende Tendenz oder bleiben unverändert. Im Vergleich dazu fallen bei Clonidin die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen deutlich ab, während bei Diazoxid als myogenen Vasodilatator das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen deutlich ansteigen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Urapidil-Infusionen zeigte sich dosisabhängig, wobei der maximale Effekt bereits nach wenigen Minuten erreicht ist. Die anschließende Erhöhung der Infusionsrate hat keine weitere Blutdrucksenkung zur Folge, d.h. das Ausmaß der Blutdrucksenkung ist von der Anflutungsgeschwindigkeit von Urapidil abhängig (121, 122).

Die Injektion von 0,2-3,2 mg Urapidil/kg Körpergewicht an normotensiven Ratten hatte eine dosisabhängige Senkung des arteriellen Mitteldruckes, einen reaktiven Anstieg der Herzfrequenz in den ersten fünf Minuten und einen Anstieg des Herzindex zur Folge. Die anschließende orale Gabe von 20 mg/kg/Tag über 3 Wochen konnte keine Veränderung bezüglich Blutdruck, peripheren Widerstand, Herzfrequenz und Herzindex gegenüber den Ausgangswerten nachweisen. Bei spontan hypertensiven Ratten hingegen wurde auch bei oraler Langzeitbehandlung eine Senkung des peripheren Widerstandes und des arteriellen Mitteldruckes, jedoch nicht der Herzfrequenz, des Herzindex und der Herzgröße beobachtet (99).

Im Vergleich zu Prazosin erwies sich Urapidil bei Ratten als ebenso wirksam zur Blutdrucksenkung. Die α_1 -blockierende Potenz von Urapidil ist schwächer als von Prazosin. Urapidil vermindert deutlich den peripheren Gefäßwiderstand der Nieren und fördert so die Nierendurchblutung. Die Herzfrequenz bleibt im wesentlichen unverändert, während Prazosin sie eher erhöht (14).

Bei Applikation von 20-40 mg Urapidil i.v. bei gesunden Probanden (142) wurden bereits innerhalb von drei Minuten die

deutlichsten Veränderungen gefunden: Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes, Senkung des zentralvenösen Druckes, kurzfristiger Anstieg der Herzfrequenz und parallel dazu des Herzzeitvolumens und deutlicher Abfall des peripheren Widerstandes.

3.5 Klinische Studien mit Urapidil

3.5.1 Urapidil bei parenteraler Anwendung

Aufgrund der Verringerung des peripheren Widerstandes und der zentral sympatholytischen Wirkung wird Urapidil in erster Linie beim erhöhten Blutdruck therapeutisch eingesetzt. In der Intensiv- und Notfallmedizin und der Anästhesiologie kommt Urapidil nur in der parenteralen Form in Frage.

Bei 26 Patienten mit Bluthochdruckkrise (148) senkten 25 mg Urapidil als Bolus mit weiteren Injektionen bis zu 75 mg je nach Blutdruckverhalten und anschließender Infusion von 15-30 mg/h (im Extremfall sogar bis 150 mg/h) zuverlässig und nebenwirkungsarm den Blutdruck, den Pulmonalarteriendruck und den Pulmonalkapillardruck unter Zunahme des Herzzeitvolumens. Echokardiographisch konnte eine Verkleinerung des linken Vorhofs und Ventrikels beobachtet werden.

Zu ähnlichen positiven Resultaten bei Hochdruckkrisen kommen drei weitere Studien (32, 42, 124). Eine Reflextachykardie wurde nicht beobachtet. Essentieller und renaler Hochdruck sprachen gleichermaßen an. Nebenwirkungen waren selten und Folge einer zu raschen initialen Blutdrucksenkung.

Bewährt hat sich Urapidil auch bei der Narkoseein- und -ausleitung zur Verhinderung von Blutdruckspitzen, besonders bei aortokoronaren Bypass-Operationen, bzw. zur Reduktion

eines erhöhten Blutdruckes während operativer Eingriffe (5, 37, 38, 43, 53, 59, 72, 104) und der damit verbundenen Minderung des myokardialen Sauerstoffverbrauches (5, 38) und Erhöhung des Herzminutenvolumens (5, 53, 59), wobei ein Absinken des Füllungsdruckes an die untere Normgrenze Herzzeitvolumen und Schlagvolumen auch verringern kann (37).

Urapidil eignet sich auch zur kontrollierten Hypotension bei neurochirurgischen Eingriffen, da es im Gegensatz zu Natriumnitroprussid und Nitroglycerin nicht zu einer Erhöhung des intrazerebralen Druckes führt (19, S. 159).

Nicht einheitlich sind die Erkenntnisse bezüglich des Plasmanoradrenalinpiegels. Während bei neun Patienten mit hypertensiven Notfällen keine Erhöhung der Plasmareninaktivität und des Noradrenalinpiegels durch Urapidil gefunden wurde (32), war bei 10 Patienten mit leichter Hypertonie nach intravenöser Urapidilgabe das Plasmanoradrenalin ebenso wie die Herzfrequenz signifikant erhöht als Zeichen der reflektorischen Sympathikusaktivierung (88). Bei weiteren 19 normo- und 13 hypertensiven Patienten (65) verursachte Urapidil eine leichte Erhöhung des Noradrenalinpiegels, während sich Adrenalin, Aldosteron, Angiotensin II, Herzfrequenz, Elektrolyte, Harnsäure, Lipoproteine, Insulin und Blutglucose, nicht signifikant änderten.

Urapidil verringert bei hypertensiven Patienten den renalen Gefäßwiderstand und führt so zur Erhöhung (65) oder zumindest nicht zur Senkung (75) des renalen Plasmaflusses trotz Blutdrucksenkung.

Das relativ stabile Verhalten der Herzfrequenz wurde auch während ergometrischer Belastungstests festgestellt. Der Blutdruck bleibt auch unter Belastung auf einem niedrigerem Niveau (4).

Vorläufige Ergebnisse einer Studie mit 21 Frauen, die im Rahmen einer EPH-Gestose bzw. Präeklampsie dann mit Urapidil

behandelt wurden, wenn der Erfolg mit Dihydralazin unbefriedigend war, lassen Urapidil als nützlich und wirksam erscheinen. Leberenzyme und Blutgerinnung werden dabei nicht negativ beeinflusst (31).

3.5.2 Orale Anwendung von Urapidil in Form der Retardkapseln

Zur oralen Dauertherapie des Bluthochdruckes ist Urapidil als Retardkapsel mit 30 mg und neuerdings auch mit 60 bzw. 90 mg im Handel. Als übliche Dosis wird 1 Kapsel zu 30 mg pro Tag empfohlen, die bei Bedarf auf 60 und evtl. auf 90 mg gesteigert werden kann. Urapidil eignet sich zur Monotherapie, kann aber auch mit anderen Antihypertensiva kombiniert werden. Bei den nachfolgend erwähnten Untersuchungen einschließlich der eigenen Studie standen nur Retardkapseln zu 30 mg zur Verfügung, d.h. "eine Kapsel" bedeutet im nachfolgenden Text stets 30 mg.

In einer (allerdings nicht kontrollierten) Multicenterstudie (47), in der 876 ambulante Patienten zwischen 4 und 12 Wochen mit durchschnittlich 1,6 Kapseln/Tag behandelt wurden, ließ sich der systolische Blutdruck im Schnitt von 185 auf 153 und der diastolische von 106 auf 88 mmHg senken. Die Pulsfrequenz sank um 5%. In 11% wurde die Therapie abgebrochen, davon in 4,2% wegen fehlender Wirkung, in 3,9% wegen Nebenwirkungen, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, orthostatischen Beschwerden und Exanthemen, und in den restlichen Fällen aus nicht medizinischen Gründen.

An 124 Patienten wurde die Therapie über ein Jahr, an 29 Patienten über zwei Jahre fortgeführt. Dabei zeigte sich Urapidil über den gesamten Zeitraum gleichermaßen wirksam. Veränderungen klinisch-chemischer Parameter, eine Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit, der Verkehrstüchtigkeit, der

Libido oder der Potenz wurden nicht registriert. Nebenwirkungen waren damit wesentlich seltener als bei anderen Antihypertensiva, wie Prazosin oder Clonidin. Ähnliche Ergebnisse berichten weitere Studien mit insgesamt über 1500 Patienten (25, 46, 60, 73, 77, 103).

Der Fettstoffwechsel, der Elektrolythaushalt (87), die Lungenfunktion (147), der Glucosestoffwechsel (48), das Hypophysen-Gonaden-System bei Mann und Frau (96) werden durch Urapidil-Kapseln nicht negativ beeinflusst.

In Vergleichsstudien mit anderen Antihypertensiva zeigte Urapidil in einer Dosierung von 2-3 x 1 Kapsel/Tag eine gleich gute blutdrucksenkende Wirkung wie 2 Kapseln Clonidin á 0,25 mg (133). Im Vergleich mit Prazosin (7) erwies sich Urapidil als gleichwertig, wobei als Dosis für Urapidil meist eine, gelegentlich zwei Kapseln/Tag, für Prazosin dagegen eine ansteigende Dosis von zwei auf vier Kapseln á 0,5 mg im Lauf von 4 Wochen nötig waren. Auch im Vergleich mit einer fixen Kombination von 40 mg Metipranolol und 5 mg Butizid/Tag zeigten 60 mg Urapidil täglich eine gleiche blutdrucksenkende Wirkung bei gleichbleibender Herzfrequenz im Gegensatz zum deutlichen Frequenzabfall bei der β -Blocker/Diuretikum-Kombination (119).

Echokardiographisch erhöhten sich Schlagvolumen und Herzindex bei leichter bis mäßiger Hypertonie nach 2x30 mg Urapidil um 10%; nach 2x100 mg Metoprolol dagegen verringerten sie sich um 15%. Der errechnete periphere Widerstand nahm unter Urapidil um 12% ab, unter dem β -Blocker um 12% zu (85).

3.5.3 Urapidil bei Herzinsuffizienz

Durch seine nachlastsenkende Wirkung scheint der Einsatz von Urapidil bei Herzinsuffizienz logisch und sinnvoll. Es existieren hierzu bereits einige klinische Studien.

So konnte bei zehn Patienten mit mittelschwerer Hypertonie und Status post manifester Herzinsuffizienz nach intravenöser Gabe von 25 mg Urapidil die Herzfunktion bei Volumenbelastung in Ruhe (Anheben der Beine) und unter körperlicher Belastung gebessert werden. Der arterielle Blutdruck, der Pulmonalarteriendruck und der Pulmonalkapillardruck sanken unter Urapidilbehandlung deutlich bei Belastung, während sie ohne Urapidil bei Belastung anstiegen. Schlagvolumen und Herzindex blieben trotz Senkung des Füllungsdruckes weitgehend konstant. Die Herzfrequenz war nach Urapidil um 7% höher als ohne. Die Widerstände im großen und kleinen Kreislauf verringerten sich. Die Verringerung des Füllungsdruckes bei gleichbleibenden Herzzeitvolumen wird auf eine venöse Kapazitätzunahme zusätzlich zur Senkung des peripheren Widerstandes zurückgeführt (109). Bei der anschließenden oralen Therapie mit 60-120 mg/Tag über einen dreimonatigen Zeitraum hielten die positiven Effekte der Akutstudie weiter an (108).

Von einer Erhöhung des Herzindexes von durchschnittlich 2,8 auf 3,6 l/min/qm und des Schlagvolumenindexes von 33 auf 41 ml/Schlag/qm bei Reduktion des peripheren Widerstandes, des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVed) von 24,7 auf 12,7 mmHg und konstantem myokardialen Sauerstoffverbrauch bei 11 normotensiven Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) berichtet eine englische Studie. Die Dosierung betrug 0,3, 0,6 und 0,9 mg/kg Körpergewicht; bei 4 Patienten wurde die volle Dosis wegen Druckabfall auf 90 mmHg systolisch jedoch nicht erreicht (89).

Bei weiteren acht normotensiven herzinsuffizienten Patienten (LVed > 20 mmHg, E.F. < 40%) konnte durch 25 bzw. 50 mg Urapidil i.v. im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung das Herzminutenvolumen von 4,6 auf 5,4 bzw. 5,6 l, der Pulmonalarteriendruck von 34 auf 26 bzw. 25 mmHg, der Füllungsdruck von 33 auf 23 bzw. 21 und der mittlere Aortendruck von 86 auf 80 bzw. 75 mmHg bei gleichbleibender Herzfrequenz verbessert werden (138).

Weiter wird von zwölf Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz berichtet, die 0,5 mg/kg als i.v.-Bolus und anschließend 4 µg/kg/min als Infusion über zwei Stunden erhielten. Der Herzindex erhöhte sich signifikant von 2,1 auf 2,7 l/min/qm, der mittlere arterielle Druck sank von 99 auf 84 mmHg, der Pulmonalarterienverschlußdruck von 23 auf 15 mmHg und der systemische Widerstand von 2404 auf 1632 dyn x sec x cm⁵. Herzfrequenz und Schlagvolumenindex erfuhren keine signifikanten Veränderungen (145).

Schließlich liegt noch eine Studie vor, bei der Urapidil in Kombination mit Dobutamin zur Therapie des low-output-Syndroms nach aortokoronaren Bypass-Operationen gegeben wurde. Bei Konstanthaltung des links- und rechtsventrikulären Füllungsdruckes durch adäquate Volumensubstitution kam es nach Urapidil gleichzeitig mit der Senkung des arteriellen Blutdruckes zur Zunahme des Herzindexes von 1,8 auf 2,7 l/min/qm. Nach zusätzlicher Dobutamin-Infusion (5 µg/min/kg) stieg der Herzindex weiter auf 3,4 l/min/qm bei konstanter Herzfrequenz. Damit wird Urapidil als eine gute Alternative zu Na-Nitroprussid oder Phentolamin bezeichnet (120).

3.6 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Nebenwirkungen ergeben sich aus der Blutdrucksenkung durch die Vasodilatation und die zentral dämpfende Restwirkung des Phenylpiperazinderivats: Müdigkeit, Einschränkung des Reaktionsvermögen, Schwindel, Kopfschmerzen, Schweißausbruch, Herzklopfen, Arrhythmien, Atemnot, pectanginöse Beschwerden und orthostatische Regulationsstörungen (138). Außerdem können Übelkeit, Unruhe und allergische Hauterscheinungen auftreten (13). Diese Nebenwirkungen sind insgesamt nicht häufig und meist nur vorübergehend und zwingen nur selten zum Abbruch der Therapie (47). Wechselwirkungen mit anderen Antihypertensiva und mit Alkohol im Sinne einer Wirkungsverstärkung sind möglich.

Weitere Nebenwirkungen, wie sie bei Prazosin beobachtet wurden, wie Parästhesien, Sehstörungen, Halluzinationen, verstopfte Nase, Depressionen, Polyarthralgien, Mundtrockenheit, Ödeme, Natrium-Retention, Harninkontinenz, Priapismus, Libido- und Potenz einschränkungen (92, 93) wurden unter Urapidil bisher nicht beobachtet. Dabei ist aber zu bedenken, daß sich Urapidil-Retardkapseln bisher nur zögernd am Markt durchsetzen konnten und deshalb bis jetzt nur eine relativ kleine Patientenzahl über längere Zeit behandelt wurde.

Bei intravenöser Gabe wurden gelegentlich stärkere Blutdruckabfälle beobachtet (89, 109, 148), bei Hochdruckpatienten allerdings nur selten.

Antidot ist Dehydroergotamin (DHE). DHE steigert den peripheren Strömungswiderstand. Eine Dosisrelation DHE:Urapidil von 1:40 bis 1:50 hebt die Wirkung von Urapidil völlig auf. In Relationen von 1:100 bis 1:400 wird dagegen die orthostatische Hypotension, v.a. deren subjektives Empfinden, gemildert, die blutdrucksenkende Wirkung dagegen kaum beeinträchtigt (102).

Pathologisch-anatomische Organveränderungen, Hinweise auf mutagene, teratogene oder karzinogene Wirkungen wurden im Tierversuch nicht beobachtet (121,66).

Kontraindikationen für Urapidil sind die Aortenisthmusstenose und hämodynamisch wirksame arteriovenöse Shunts.

4. DARSTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNG

4.1 Ziel der Studie

Zahlreiche Studien beweisen die Senkung des peripheren Widerstandes durch Urapidil. Auch die Zunahme eines venösen Poolings und damit die Reduktion der Vorlast wird - ähnlich wie bei dem α_1 -Blocker Prazosin - angenommen. Verminderung von pre- und afterload sind therapeutische Maßnahmen, die außer bei der Hypertoniebehandlung auch bei Herzinsuffizienz Anwendung finden. In bereits vorhandenen Studien wird denn auch von positiven Auswirkungen durch Urapidil auf Patienten mit Herzinsuffizienz mit und ohne Hypertonus berichtet (89, 138, 145). Um dies zu verifizieren und um einen Beitrag zu leisten zum Therapieprinzip Vasodilatation bei Herzinsuffizienz, wurde die folgende Untersuchung durchgeführt.

4.2 Beschreibung der Patienten

Untersucht wurden sieben herzinsuffiziente Patienten der Schweregrade NYHA II-III ohne Hypertonus. Ursächlich lag bei allen eine dilatative Kardiomyopathie vor. Da zwei Patienten nach Urapidil-Injektion mit einem erheblichen Blutdruckabfall und Bradykardie reagierten (siehe Kapitel 5.1.13), wurden sie von den Untersuchungen ausgeschlossen. Somit verblieben fünf männliche Patienten in der Studie (vgl. Tabelle 3). Folgende Kriterien mußten die Patienten erfüllen: Sinusrhythmus, Herzindex unter 3 l/min/qm, Auswurfraction unter 40%, normale Blutdruckwerte, kein Infarkt in der Anamnese, keine Angina pectoris, keine begleitende Medikamente mit gefäßerweiternder Wirkung (z.B. Nitrate, Dihydralazin, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Prazosin, Amniodarone).

Die Patienten wurden vor Beginn der Studie über Art und Umfang der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis.

Tabelle 3: Beschreibung der Patienten

NR.	ALTER	GEWICHT	KOF	GRUNDERKRANKUNG	SONST.BEFUNDE	BEGLEITMEDIKATION
1	66	75	1,91	dil. KMP	rel.MI, VES	Chinidin, Hygroton, Novodigal
2	57	71	1,85	dil. KMP	rel.MI, LSB, VES	Tambocor, Moduretik, Novodigal
3	18	87	2,14	dil. KMP	mech. Alternans VES	Tambocor, Moduretik, Lanitop
4	60	81	2,04	dil. KMP	Hyperlipidämie, Prostatahypertr. VES	Novodigal, Dytide H, Harzol, Rythmonorm
5	45	74	1,91	dil. KMP	KHE, LSB, Asthma bronchiale	Novodigal, Moduretik Euphyllin
6	51	96	2,20	dil. KMP	KHE, LSB	Digimerck, Moduretik
7	45	62	1,65	dil. KMP	VES	Tambocor, Novodigal

Abkürzungen: rel.MI: relative Mitralinsuffizienz; VES: Ventrikuläre Extrasystolen; LSB: Linksschenkelblock im EKG; KHE: Koronare Herzerkrankung; dil.KMP: dilatative Kardiomyopathie; KOF: Körperoberfläche in qm; Gewichtsangabe in kg, Alter in Jahren;

Patient Nr. 6 und 7 wurden aus der Studie ausgeschlossen (vgl. Kapitel 5.1.13).

4.3 Aufbau der Studie

Diese prospektive Studie gliedert sich in zwei Teile:

1. Akutstudie: Im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung werden vor, 5, 10 und 20 Minuten nach i.v.-Applikation von 25 mg Urapidil folgende Parameter bestimmt:

- Pulmonalarteriendruck (PA)
- linksventrikulärer systolischer und enddiastolischer Druck (LVs und LVed)

- Herzminutenvolumen nach der Thermodilutionsmethode (HMF)
- Herzfrequenz (HF)
- Auswurf-fraktion des linken Ventrikels mittels Radionuklidventrikulographie (E.F.)
- Blutdruck (RR)
- Sauerstoffsättigung der Aorta und der A. pulmonalis
- Plasmaspiegel von Urapidil

Berechnet werden außerdem der Herzindex (HI), der Schlagvolumenindex (SVI) und der Quotient LVED/HI sowie szintigraphisch die Volumenänderungen des li. Ventrikels in der Diastole.

Tabelle 4: Ausgangswerte der gemessenen Parameter der einzelnen Patienten

NR.	RR mmHg	PAm mmHg	LVED mmHg	E.F. %	HMF l/min	HI l/min/qm	HF l/min
1	130/65	30	20	38	5,7	3,0	80
2	115/75	35	35	21	3,4	1,84	74
3	140/70	13	14	11	5,9	2,76	92
4	130/80	20	15	38	5,8	2,84	68
5	130/85	22	15	--	4,6	2,40	90
6	110/70	28	26	25	4,6	2,10	88
7	115/70	14	8	27	4,6	2,79	74

Abkürzungen: RR: Blutdruck; PAm: mittlerer Pulmonalarteriendruck; LVED: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; E.F.: Auswurf-fraktion; HMF: Herzminutenvolumen; HI: Herzindex; HF: Frequenz.

2. Chronische Studie: Die Patienten werden im Anschluß an die o.g. Untersuchungen mit 90 mg Urapidil/Tag (=3x1 Retardkapsel) oral behandelt. Im Abstand von 1 und 3 Monaten zur Herzkatheteruntersuchung werden folgende Werte erhoben:

1 Monat: Pulmonalarteriendruck, Herzminutenvolumen (Thermodil.), Auswurffraktion (RNV), Blutdruck, Plasmaspiegel.

3 Monate: Auswurffraktion (RNV), Blutdruck, Plasmaspiegel.

Tabelle 4 zeigt die Ausgangswerte dieser Parameter bei den einzelnen Patienten.

4.4 Meßmethoden und Meßgrößen

4.4.1 Herzkatheter: Druck im linken Ventrikel und in der A.pulmonalis

Zentraler Bestandteil der Akutstudie ist die Herzkatheteruntersuchung. Sie erfolgt am liegenden Patienten. Die Einnahme der Begleitmedikation (siehe Tabelle 3) ist gestattet, sonst sind die Patienten nüchtern. In Seldinger Technik (127) wird nach Lokalanästhesie ein Katheter über die A. femoralis bis in den linken Ventrikel, ein weiterer über die V. femoralis in den rechten Ventrikel und bis in die A. pulmonalis vorgeschoben. Die Druckmessung im linken Ventrikel erfolgt über einen pig-tail-Katheter und einen Druckrezeptor (Statham-Element). Für die Pulmonalarteriendruckmessung und die Bestimmung des Herzzeitvolumens findet ein Swan-Ganz-Katheter

Tabelle 5: Gemessene Parameter und deren Normalwerte

PARAMETER	ABKÜRZUNG	NORMALWERT (mmHg)
Pulmonalarteriendruck, systolisch	PAs	25 +/- 7
Pulmonalarteriendruck, diastolisch	PAd	9 +/- 4
Mittlerer Pulmonalarteriendruck	PAm	13 +/- 5
Systolischer Druck im li. Ventrikel	LVs	
Enddiastolischer Druck i. li. Ventr.	LVed	8 +/- 4

Verwendung. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die gemessenen Parameter und deren Normalwerte.

Im Anschluß an die Messungen im Rahmen der Urapidilstudie wird bei allen Patienten eine Lävokardiographie (136) und eine Coronarangiographie (57) zur endgültigen Diagnosestellung durchgeführt.

4.4.2 Herzminutenvolumen (HMV)

4.4.2.1 HMV nach dem Fickschen Prinzip (HMVf)

Das HMV nach dem Fickschen Prinzip wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{HMVf} = \text{Sauerstoffaufnahme (ml/min)} \times 100 : [\text{avDO}_2 \text{ (Vol\%)} \times 10]$$

Die Sauerstoffaufnahme wird nach der Formel $\text{KOF} \times 120$ festgelegt (KOF=Körperoberfläche in qm).

Die arteriovenöse Differenz (avDO_2) wird wie folgt berechnet:

$$\text{avDO}_2 = \text{Sauerstoffkapazität} \times (A - V) : 100$$

wobei Sauerstoffkapazität = $\text{Hb (g\%)} \times 1,34$ (Hüfner-Zahl: 1g Hämoglobin bindet 1,34 ml Sauerstoff), A = Sauerstoffsättigung der Aorta in % und V = Sauerstoffsättigung der A. pulmonalis in %.

Somit ergibt sich als endgültige Formel:

$$\text{HMVf (l/min)} = \text{KOF} \times 1200 : [(A - V) \times \text{Hb} \times 1,34]$$

Die Körperoberfläche errechnet sich nach der Formel von DuBois:

$$\text{KOF} = G^{0,425} \times L^{0,725}; \text{ (G=Gewicht in kg, L=Länge in m)}$$

oder wird aus den üblichen Nomogrammen abgelesen.

Die Sauerstoffsättigung des arteriellen und venösen Blutes wird zu den einzelnen Meßzeitpunkten bestimmt.

Da die Sauerstoffaufnahme nur errechnet, nicht aber gemessen wird, ist der so gewonnene Wert nur zur Plausibilitätskontrolle des nach der Thermodilutionsmethode gemessenen Wertes vorgesehen.

4.4.2.2 Herzzeitvolumen nach der Thermodilutionsmethode (HMVth)

Die Bestimmung des HMV erfolgt ferner nach dem Thermodilutionsprinzip (41, 146). 10 ml eiskalter Kochsalzlösung werden durch einen Swan-Ganz-Katheter in den rechten Vorhof injiziert und die über einen Thermistor in der A. pulmonalis registrierte Kälteverdünnungskurve wird von einem cardiac-output-computer der Firma Edwards (Typ 9520A) flächenmäßig integriert und so das HMV errechnet.

In der vorliegenden Studie wurden zu jedem Meßzeitpunkt das HMV 4-5 mal hintereinander bestimmt. Da die Meßwerte eine verhältnismäßig große Streuung zeigten, wurde der Medianwert als repräsentativer Wert angesehen und für die weiteren Berechnungen verwendet.

4.4.2.3 Vergleich der beiden Methoden

Verschiedene Studien (41, 49, 146) zeigen eine sehr gute Korrelation zwischen der Thermodilutionsmethode und anderen Methoden, wie der Berechnung nach dem Fickschen Prinzip oder mit Farbverdünnungen (z.B. Indocyanin), wenn auch mit recht großer Standardabweichung.

4.4.3 Äquilibriumradionuklidventrikulographie (ÄRVN): Bestimmung der Auswurffraktion (E.F.) und Ventrikelgröße

4.4.3.1 Prinzip der ÄRVN

Die Radionuklidventrikulographie ist ein nicht-invasives Verfahren im Rahmen der kardiologischen Diagnostik (8, 54,

131, 137). Auswurffraktion, max. Auswurfrate und maximale Füllungsrate sind die häufigsten damit gemessenen Parameter (3, 130). Außerdem sind Aussagen über globale oder regionale Kontraktionsstörungen möglich.

In der vorliegenden Studie werden die Auswurffraktion (E.F.) und Blutvolumenänderungen des linken Ventrikels in der Diastole zu den 4 Meßzeitpunkten der Akutstudie, sowie nach 1- und 3-monatigem Abstand bestimmt.

Das Prinzip der ARNV ist die radioaktive Markierung der Erythrozyten und damit des Blutes. Blutvolumenänderungen in den Herzkammern werden damit als Aktivitätsänderungen über dem Herzen erkennbar.

Markiert werden die Erythrozyten (131, 134) mit 20 mCi ($=7,4 \times 10^8$ Bq) ^{99m}Tc Technetium 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 12 mg TechnesScan PYP ($= 2,0$ mg Zinn-II-chlorid und 10 mg Natriumpyrophosphat in lyophilisierter Form; Fa. Byk-Mallinckroth). Dadurch verbleiben 76% der injizierten Radioaktivität im Blutpool und liefern die Bilder von den Herzkammern (Gleichverteilungsmethode).

Die Aktivitätsmessung über dem Herz erfolgt mit einer Einkristall-Gamma-Kamera (Anger-Kamera) mit Parallellochkollimator bei 140 keV und 20% Fensterbreite in 30° linksschräger Projektion (in dieser Position läßt sich der linke Ventrikel im allgemeinen gut abgrenzen, zumal bei den relativ großen insuffizienten Herzen), die Speicherung und Auswertung der registrierten "counts" mittels Computer mit geeigneter Software in "MUGA"-Technik (multiple gated acquisition) (2, 17, 33, 131), d.h. der EKG-getriggerten phasengleichen Addition aller innerhalb des Meßzeitraums registrierten Herzzyklen zu einem repräsentativen Zyklus. Die Unterteilung eines jeden Herzzyklus in 21 Phasen bzw. Bilder auf einer 64x64-Meßpunkte-Matrix ($=4096$ pixels) ergibt eine ausreichende zeitliche und räumliche Auflösung (3). Durch Vorgabe einer Längentoleranz von $\pm 10\%$ des R-R-Intervalls wird der Einfluß von Extra-

systolen ausgeschaltet. Die Extrasystole und der vorausgehende sowie der nachfolgende reguläre Schlag werden nicht gespeichert.

Die Aufnahmezeit zu den einzelnen Meßzeitpunkten in der vorliegenden Studie betrug jeweils 5 Minuten, d.h. sie begann 2,5 Minuten vor dem definierten Meßzeitpunkt und endete 2,5 Minuten nach dem Meßzeitpunkt. In diesen 5 Minuten wurden durchschnittlich 256 ± 71 Herzzyklen registriert.

Die Bestimmung der Grenzen des linken Ventrikels (Region of Interest, LV-ROI) erfolgt für jedes der 21 Bilder im repräsentativen Herzzyklus durch ein Rechenprogramm, welches die Ventrikelgrenzen innerhalb eines manuell vorgegebenen enddiastolischen Bezirkes durch Analyse der Anstiegssteilheit (1. Ableitung) des ventrikulären Aktivitätsprofils definiert (56). Dieser Vorgang wird am Bildschirm mitverfolgt, um gegebenenfalls manuell zu korrigieren zu können. Zur Untergrundkorrektur wird ein latero-apikaler Bereich neben der endsystolischen Ventrikelgrenze gewählt und dessen mittlere Aktivität von der jeweiligen LV-ROI subtrahiert.

Um bei den späteren Untersuchungen der Langzeitstudie vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wird jedesmal auf die gleiche Positionierung des Kamerakopfes geachtet (exakt 30° LAO, 0° -Neigung kaudalwärts). Die Auswertung durch stets denselben Untersucher schließt eine Inter-Beobachter-Varianz aus.

In früheren Untersuchungen erwies sich die mit der RNV bestimmte E.F. als gut reproduzierbar (97, 100, 125, 144) mit geringer Inter- und Intra-Beobachter-Varianz (97, 144) und guter Korrelation zur kontrastmittelventrikulographisch ermittelten E.F. bei Herzkatheteruntersuchungen (17, 33, 81, 97, 131).

4.4.3.2 Bestimmung der Auswurffraktion (E.F.)

Die Auswurffraktion ist die Differenz der enddiastolischen und endsystolischen counts, dividiert durch die enddiastolischen counts:

$$E.F. (\%) = (ctsED - ctsES) \times 100 : ctsED$$

Die LV-ROI mit der größten Aktivität ist die Enddiastole (i.d.R. Bild Nr. 1 oder 21). Der Computer errechnet aus den 21 Bildern des repräsentativen Herzzyklus den Kurvenverlauf der E.F. (Beispiel: Abbildung 4).

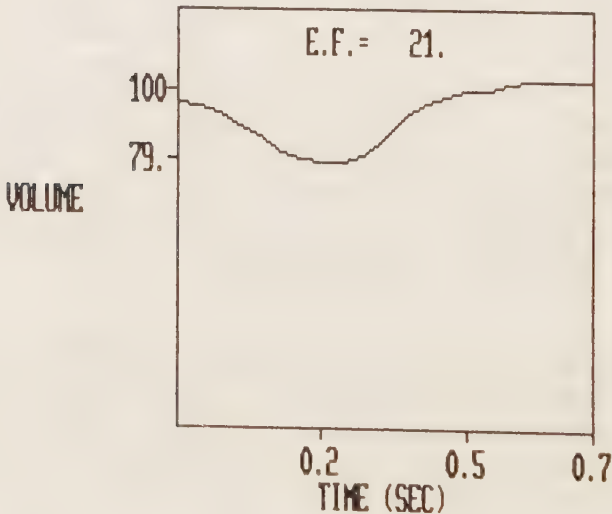


Abbildung 4:
Zeitaktivitäts-
kurve über dem
linken Ventrikel

Das Minimum der Kurve entspricht der Endsystole. Bei Gesunden liegt die E.F. in Ruhe gewöhnlich über 60%.

4.4.3.3 Bestimmung der Ventrikelgrößenverhältnisse (DVol)

Die Größe des linken Ventrikels radionuklidventrikulographisch zu bestimmen, ist besonders wegen der schwer meßbaren

Strahlenabsorption durch das vor dem Herzen liegenden Körpergewebe problematisch. Um dieses Problem zu umgehen, werden in der vorliegenden Studie nur die Volumendifferenzen, d.h. die Aktivitätsdifferenzen, zu den verschiedenen Meßzeitpunkten gemessen. Definitionsgemäß ist die Aktivität und damit das Volumen des linken Ventrikels zum Kontrollzeitpunkt, also vor Urapidilgabe, 100%. Die Veränderungen (DVol) werden in % gegenüber der Ausgangsgröße angegeben.

Damit ist es möglich, den Einfluß von Urapidil auf das enddiastolische Volumen, und damit zusammen mit dem Füllungsdruck auf das preload zu analysieren.

Die Berechnungen werden werden folgendermaßen durchgeführt:

(1) Berechnungen in der Akutstudie:

Von den 21 Bildern des repräsentativen Herzzyklus wird die Enddiastole betrachtet (Bild 1 oder 21). Die Zeitdauer (A) dieses Bildes ist abhängig von der Herzfrequenz (HF) und errechnet der Computer:

$$(A) = \text{time/image} = 60 : (21 \times \text{HF})$$

Die innerhalb der gesamten Aufnahmedauer von 5 Minuten registrierten Herzzyklen sind von der Herzfrequenz und der Anzahl der Extrasystolen, die, wie die beiden angrenzenden Herzschläge, vom Computer automatisch eliminiert werden, abhängig. Die Anzahl (B) der gespeicherten Herzzyklen gibt der Computer an:

$$(B) = \text{Number of cycles}$$

Innerhalb der LV-ROI der Diastole ermittelt der Computer die während der Aufnahmedauer registrierten counts (C):

$$(C) = \text{Total counts of the ROI}$$

Die Zählrate (D) der Diastole ergibt sich dann aus der Formel:

$$(D) = \text{Zählrate (cts/sec)} = C : (A \times B)$$

Diese Zählrate ist das Maß für für das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels.

Das Verhältnis der Zählraten (DVol) zum Zeitpunkt 0 (Kontrollwert) und zum Zeitpunkt x (z.B. 5, 10, 20 min. nach Urapidil-Applikation) entspricht dem Verhältnis der Blutvolumina zu diesen Zeitpunkten und somit dem Größenverhältnis des linken Ventrikels.

$$\text{DVol} = [\text{cts/sec (0)} - \text{cts/sec (x)}] \times 100 : \text{cts/sec (0)} \%$$

(2) Berechnungen in der Langzeitstudie:

Eine zusätzliche Schwierigkeit beim Größenvergleich des linken Ventrikels an mehreren Untersuchungstagen ergibt sich aus der unterschiedlichen Radioaktivität des Blutes bei einer wiederholten Untersuchung nach 1 oder 3 Monaten. Daher ist es nötig, an jedem Tag die Aktivität des Blutes zu bestimmen. Dazu wird dem Patienten jedesmal 10 ml Blut abgenommen und deren Aktivität 5 min. lang mit der Gamma-Kamera gemessen.

(E) = counts/image von 10 ml Blut

(F) = counts/ml/sec = (E) : 300 : 10

Nach folgenden Formeln ergeben sich die Ventrikelvolumina zum Zeitpunkt 0 (Kontrollwert) und zum Zeitpunkt y (z.B. nach einem Monat):

$$\text{Vol}(0) = D(0) : E(0) \times k \quad \text{und} \quad \text{Vol}(y) = D(y) : E(y) \times k'$$

wobei k und k' die jeweiligen Konstanten sind, die die Abschwächung der Radioaktivität, die durch das vor dem Herz liegende Gewebe bedingt ist, ausgleichen.

Für Volumenänderungen ergibt sich somit folgende Formel:

$$\text{DVol}(\%) = [k \times D(0)/E(0) - k' \times D(y)/E(y)] \times 100 : k \times D(0)/E(0)$$

Unterstellt man, daß $k = k'$ erhält man vereinfacht:

$$\text{DVol} = [D(0)/E(0) - D(y)/E(y)] \times 100 : D(0)/E(0) \%$$

Ein Beispiel aus der Studie soll die Rechenvorgänge verdeutlichen:

Patient Nr 2:

Folgende Daten liefert Computer:

A(0) time/image: 0.036 sec

B(0) number of cycles: 264

C(0) total counts: 33796

Damit berechnet man die Zählraten:

D(0): 3556 cts/sec

und schließlich:

$$\text{DVol}(0-20') = (3556 - 3362) \times 100 : 3556 = 5,5\%$$

d.h. das Volumen des linken Ventrikels vermindert sich nach Urapidilgabe um 5,5%.

A(3M): 0.037 sec

B(3M): 317

C(3M): 39708

D(0): 3556 cts/sec

E(0): 82480 cts/10ml Blut

F(0): 27,49 cts/ml/sec

$$\text{DVol}(0-3M) = (3556/27,49 - 4946/42,44) \times 100 : 3556/27,49 \% = 9,9\%$$

d.h. die Verringerung des linksventrikulären Volumens beträgt nach 3 Monaten gegenüber dem Kontrollwert am 1. Untersuchungstag fast 10%.

D(3M): 4946 cts/sec

E(3M): 127328

F(3M): 42,44

4.4.3.4 Strahlenbelastung

^{99m}Tc -Pertechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), das durch β -Zerfall von ^{99}Mo aus einem Generator gewonnen wird, hat eine physikalische Halbwertszeit von 6,03 Stunden. Es zerfällt unter Aussendung von γ -Photonen von 140 keV durch isomeren Übergang in ^{99}Tc . Dieses zerfällt durch β -Strahlung zu stabilem ^{99}Ru .

Die absorbierte Strahlendosis von 20 mCi ($= 7,4 \times 10^8$ Bq) ^{99m}Tc beträgt bei einem 70 kg schweren Patienten 320 mrad ($= 3,2 \times 10^{-3}$ Gy) für den ganzen Körper, 330 mrad ($= 3,3 \times 10^{-3}$ Gy) für die Gonaden und 10,6 rad ($= 0,1$ Gy) für das Knochenmark (98). Die biologische Ganzkörperstrahlenbelastung liegt also bei 320 mrem ($= 3,2 \times 10^{-3}$ J/kg), das entspricht etwa der 3-fachen jährlichen natürlichen Strahlenbelastung. Die Strahlenbelastung des ^{99}Tc ist gegenüber der des ^{99m}Tc vernachlässigbar.

Die Strahlenbelastung bei drei Untersuchungen liegt bei ca. 1 rem (Ganzkörper), zuzüglich der Belastung durch die initiale Herzkatheteruntersuchung. Die Oberflächendosis der Herzkatheteruntersuchung wird immerhin mit 28 rd und darüber (sogar bis 100 rd) angegeben (15, 116).

Objektive und subjektive Beschwerden sind bei Dosen von 50 rd (akute Ganzkörperbestrahlung) möglich, die LD50 (= Dosis, die für 50% eines Kollektivs letal ist) beim Menschen beträgt ca. 300 - 500 rd. Die Verdopplungsdosis der Mutationsrate wird auf ca. 30 rd geschätzt, bei protrahierter Strahlung auf etwa 200 rd (55).

Eine echte gesundheitliche Gefährdung der Patienten ist also nicht gegeben, gleichwohl ist wegen der doch verhältnismäßig hohen Dosis bei wiederholten Untersuchungen Zurückhaltung geboten.

4.4.4 Berechnung hämodynamischer Größen

4.4.4.1 Herzindex (HI)

Der Herzindex ist das Herzminutenvolumen bezogen auf 1 qm Körperoberfläche:

$$HI = HMV : KOF \quad (l/min/qm)$$

Der Normalwert liegt bei 3 - 4 l/min/qm.

4.4.4.2 Schlagvolumen (SV) und Schlagvolumenindex (SVI)

Die Division des Herzminutenvolumens durch die Herzfrequenz ergibt das Schlagvolumen, die Division des Herzindex durch die Herzfrequenz den Schlagvolumenindex.

$$SV = HMV : HF \times 1000 \quad (ml) \quad \text{und}$$

$$SVI = HI : HF \times 1000 \quad (ml/qm)$$

Für den SVI sind 35 - 70 ml/qm die Norm.

4.4.4.3 Quotient: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck/ Herzindex (LVed/HI)

Erhöhung des Herzindex und Senkung des erhöhten Füllungsdruckes sind wichtige Ziele zur Verbesserung der Hämodynamik bei Herzinsuffizienz. In den Quotienten LVed/HI gehen beide Größen ein; damit stellt er einen guten Parameter der Herzfunktion dar (vgl. auch 108, 109). Vor- und Nachlast sind darin repräsentiert. Eine Erhöhung des Herzindex führt ebenso wie eine Verringerung des Füllungsdruckes zum therapeutischen Ziel: der Verkleinerung dieses Quotienten. Als normal ist ein Betrag bis 4 (mmHg x min x qm / l) anzusehen.

Durch Analyse dieses Quotienten gelingt es, diskrete Veränderungen des HMV und des LVed, beide für sich statistisch nicht oder nur schwach signifikant, deutlicher zu machen - bei einer geringen Anzahl von Probanden von einigem Vorteil.

4.4.5 Blutdruck

Der Blutdruck wird während des gesamten Verlaufs der Herzkathe-
therunter-suchung in 2-minütigen Abständen mit einem automa-
tischen Blutdruckmessgerät (DINAMAP der Fa. Critikon) nach
der Methode nach Riva-Rocci gemessen und das Resultat auf
einem Meßstreifen ausgedruckt. Auch die Messungen nach 1 und
3 Monaten erfolgen mit diesem Gerät.

4.4.6 Plasmaspiegel

Zu den jeweiligen Meßzeitpunkten (Vor, 5', 10' und 20' nach
Urapidil-Injektion und 1 und 3 Monate nach oraler Therapie)
werden 10 ml Blut abgenommen, zentrifugiert und das Plasma
bei -18°C tiefgeköhlt. Die Bestimmung des Plasmaspiegels
übernimmt freundlicherweise die Fa. Byk Gulden, Konstanz.

4.5 Die statistischen Methoden

4.5.1 Vorüberlegungen

Die Wahl der statistischen Methoden muß sich

- a) an den Untersuchungsfragestellungen,
- b) an Art und Anzahl der verwendeten Variablen,
- c) an der experimentellen Versuchsanordnung und
- d) am Umfang der Stichprobe

orientieren. Es sind letztlich Verfahren zu wählen, die das
vorhandene Datenmaterial optimal ausschöpfen und gleichzeitig
die Risiken für Fehleinschätzungen in möglichst geringen,
abschätzbaren Grenzen halten.

Die Untersuchungsfragestellung (a) postuliert Auswirkungen
von Urapidil auf verschiedene Meßgrößen, und zwar generell

auf alle behandelten Patienten (Kapitel 4.6). Da die Veränderungen der Meßgröße alle Patienten betrifft, ist die Überprüfung der zentralen Tendenz (Mittelwert, Median) der jeweiligen Meßgröße ausreichend. Einzelfallanalysen der Meßgrößen werden durchgeführt, wenn keine einseitige Hypothese formuliert (Kapitel 4.6) oder das Signifikanzniveau verfehlt wurde.

Da das Versuchsdesign (c) mehrere Messungen am selben Patientengut vorsieht, empfehlen sich Verfahren, die die zentrale Tendenz zweier oder mehrerer abhängiger Messungen auf Unterschiede prüfen.

Obwohl mit dem Intervallskalenniveau der abhängigen Variablen (b) eine der Voraussetzungen für parametrische Verfahren gegeben ist, ist doch durch den geringen Stichprobenumfang der vorliegenden Studie (d) Vorsicht geboten. Je geringer der Stichprobenumfang, desto größeres Gewicht hat eine einzelne Versuchsperson für die zentrale Tendenz der Stichprobe und damit für die Schätzung des Populationsparameters. Dies bedeutet, daß nur ein einziger atypischer Patient die Ergebnisse stark verzerren und die Schlußfolgerungen unglaublich machen kann. Aufgrund dieser Überlegungen und entsprechender Literaturempfehlungen (78, 83, 129) scheint der Einsatz nicht-parametrischer Tests, die sich allein auf Rangplatzinformationen stützen, sicherer und risikoärmer als parametrische Tests.

Andererseits ist zu bedenken, daß durch die Meßwerttransformation in Rangplätze viel Information verloren gehen kann, ein Vorgehen, das angesichts des schmalen Datensatzes nicht recht befriedigt. Als Ausweg aus diesem Dilemma bot sich an, nicht-parametrische und parametrische Tests gleichzeitig durchzuführen und etwaige Unterschiede in den Testergebnissen genauer zu analysieren.

Die Auswertungsstrategie hat nun folgende Gestalt:

a) Anfangs werden getrennt für jede Meßgröße die Mittelwerte

und Mediane im Zeitverlauf tabellarisch dargestellt. Der Medianverlauf soll den Mittelwertverlauf bestätigen und ausschließen, daß Ausreißer den Mittelwert verfälschen.

- b) Anschließend werden die Meßzeitpunkte statistisch verglichen. Grundsätzlich werden die Meßzeitpunkte "0" (Ausgangswert) und "20'" (20 Minuten nach Urapidilapplikation) gegenübergestellt, da hier die deutlichsten Unterschiede zu erwarten sind. Darüber hinaus wird auch die Differenz zwischen "0" und dem Mittelwert aus den Messungen "5'", "10'" und "20'" analysiert, d.h. es wird geprüft, ob im gesamten Meßzeitraum bis 20 Minuten nach Applikation eine Wirkung von Urapidil stattgefunden hat. Meist werden auch "0" und "5'" gegenübergestellt, um Sofortveränderungen nach der Bolusinjektion festzustellen.

Als Testverfahren kommen der t-Test (siehe 4.5.2.2) und der Wilcoxon-Test (siehe 4.5.2.1) zum Einsatz.

- c) Schließlich wird der Meßwertverlauf über alle Zeitpunkte (0, 5', 10' und 20') untersucht und auf systematische Unterschiede geprüft. Als Test wird die Varianzanalyse nach Friedman (siehe 4.5.2.3) verwendet.
- d) Zur Hypothesenentscheidung wird ein Signifikanzniveau von 5% eingeführt. Ist die Wahrscheinlichkeit für das Testergebnis unter Voraussetzung der Nullhypothese $p < .05$, wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese (siehe 4.6) angenommen. Ergibt sich $.05 < p < .1$, wird das Ergebnis als Indiz für die Plausibilität der Alternative gewertet (Vorliegen eines Trends).

Für komplexere Auswertungsmethoden, die sich zwar grundsätzlich für Untersuchungsdesigns wie das vorliegende eignen würden, liegen doch zu wenig Meßzeitpunkte vor, als daß sinnvolle Berechnungen möglich wären (68, 79). Ebenso erscheint eine profilmäßige Analyse der Zusammenhänge der Variablen und ihrer Beziehung über die Meßzeitpunkte wenig sinnvoll, da die Variablen ja physiologischerweise zusammenhängen. Eine statistische Bestätigung wäre trivial. Daher wurde auf Profilanalysen (71) oder multivariate Analysen verzichtet (105).

4.5.2 Die statistischen Testverfahren

Im folgenden werden die o.g. Tests kurz besprochen sowie die notwendigen Hypothesen formuliert.

4.5.2.1 Der Wilcoxon-Test

Es liegen zwei abhängige Messungen bei jedem Probanden vor (z.B. "0" und "20"). Bei jedem Probanden wird die Differenz der Werte aus den Messungen gebildet. Den Differenzen werden, zunächst unabhängig vom Vorzeichen, Rangplätze zugeteilt und diese Rangplätze getrennt nach dem Vorzeichen der Differenzen aufsummiert. So erhält man zwei Rangplatzsummen, eine positive und eine negative. Die dem Betrag nach kleinere dient als Prüfgröße. Mit ihr wird eine Normal-Variable K berechnet und mit tabellierten kritischen Werten verglichen. Genaue Arbeitsanweisung und eine Tabelle finden sich in der einschlägigen Literatur (z.B. 51).

Das Ergebnis des Wilcoxon-Tests gibt an, ob sich zwei Messungen von rangskalierten Variablen in ihrer zentralen Tendenz überzufällig unterscheiden.

In dieser Arbeit wurde eine Rechenroutine des Programm-Pakets SPSS (Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften) (6) am Leibniz-Rechenzentrum München verwendet.

4.5.2.2 Der t-Test

Die Differenz der Mittelwerte zweier Stichproben folgt der t -Verteilung nach Student, sofern die Variablen, für die die Mittelwerte berechnet werden, in der Bevölkerung normalverteilt sind. Da die empirisch ermittelte Stichprobendifferenz als Schätzung des Differenzwertes für die Population herangezogen wird, muß die Stichprobe hinreichend groß sein, damit die Schätzung zuverlässig ist. Rüger (117) empfiehlt den Einsatz des t -Testes erst ab 40 Personen in der Stichprobe. Daraus wird ersichtlich, daß die Anwendung des t -Testes auf den hier vorliegenden Datensatz recht fragwürdig ist.

Die technischen Details finden sich in vielen Statistik-Büchern (z.B. 51), dort ist die t -Verteilung auch vertafelt. In dieser Arbeit wurde das SPSS-Programm T-TEST verwendet (6).

4.5.2.3 Die Rangvarianzanalyse nach Friedman

Die Friedman-Varianzanalyse entspricht einer Extension des Wilcoxon-Tests von 2 auf k Meßzeitpunkte. Wiederum werden nur Rangplätze verglichen. Das bedeutet, daß keine parametrische Analyse vorgenommen wird und damit der Frage nach der Repräsentanz der Stichprobe einiges von ihrer Schärfe genommen wird.

Die Friedman-Varianzanalyse beantwortet die Frage, ob sich die betrachtete Variable in ihrer zentralen Tendenz in mindestens einem Meßzeitpunkt deutlich von anderen Meßzeitpunkten unterscheidet, d.h. die Friedman-Varianzanalyse stellt Schwankungen im Zeitverlauf fest.

Die Technik der Friedman-Analyse ist vielerorts beschrieben (z.B. 129). Sie führt zur Berechnung einer Chi-Quadrat-verteilten Prüfgröße, deren kritische Werte vertafelt sind. Zur Auswertung dieser Studie stand auch hier eine SPSS-Routine zur Verfügung.

4.6 Hypothesen

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse ist es nötig, Thesen zu formulieren, in denen die erwartete Wirkung von Urapidil auf die einzelnen gemessenen Parameter zum Ausdruck kommt. In diesen Thesen spiegeln sich die Erkenntnisse anderer Untersucher sowie eigene pathophysiologische Überlegungen wider. Die im folgenden dargestellten Thesen stellen die sog. "Alternativhypothesen" dar, deren Richtigkeit bei Verwerfung der sog. "Nullhypothese" angenommen wird (vgl. Kapitel 4.5.1 d).

Die Reduktion des afterload führt i.d.R. zu einem Absinken des Blutdruckes und einer Verbesserung der Herzvolumenleistung und der Auswurfraction und erniedrigt den myokardialen Sauerstoffverbrauch, was sich wiederum günstig auf die Herzfunktion auswirkt.

Eine Reduktion des preload führt zu einer Erniedrigung des Pulmonalarteriendruckes, des Blutdruckes, kann aber v.a. bei Herzinsuffizienz durch Senkung des Füllungsdruckes über den Frank-Starling-Mechanismus zur Verminderung des Herzzeitvolumens führen.

Urapidil senkt die Nachlast, besitzt aber auch eine vorlast-reduzierende Wirkung (59, 89, 109, 148). Daher kann eine

generelle positive hämodynamische Wirkung nicht immer erwartet werden. Vor allem beim Herzminutenvolumen und den damit zusammenhängenden Größen (HI, SV, SVI) muß der Effekt von Urapidil offen bleiben.

Die für diese Studie erwarteten Wirkungen sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tabelle 6: Hypothesen zur Wirkung von Urapidil und Literaturangaben, welche die Hypothesen stützen

PARAMETER	ERWARTETE WIRKUNG ("Alternativhypothese")	BETRACHTUNG DER WAHRSCHEINLICHKEIT p	LITERATUR
Blutdruck	-	1-seitig	alle bisherigen Untersucher
Pulmonalarteriendruck	-	1-seitig	109,138,148 u.a.
Füllungsdruck LVED	-	1-seitig	89,138,u.a.
Herzzeitvolumen	+ oder -	2-seitig	37,109,u.a.
Schlagvolumen	+ oder -	2-seitig	37,109,u.a.
Auswurffraktion	+	1-seitig	
Herzfrequenz	+ oder -	2-seitig	14,120,138,u.a.

Legende: + = Wert steigt, - = Wert sinkt

5. ERGEBNISSE DER STUDIE

Nachfolgend werden die Ergebnisse der eigenen Untersuchung dargestellt. Tabelle 7 enthält eine Zeichenerklärung.

Tabelle 7: Zeichenerklärung:

o'	= Kontrollmeßzeitpunkt vor Urapidil-Applikation
5'	= Meßzeitpunkt 5 Minuten nach Urapidil-Applikation
10'	= Meßzeitpunkt 10 Minuten nach Urapidil-Applikation
20'	= Meßzeitpunkt 20 Minuten nach Urapidil-Applikation
mt	= Durchschnittswert der 3 Meßzeitpunkte 5', 10' und 20'
1M	= Meßzeitpunkt nach 1-monatiger oraler Urapidil-Behandlung
3M	= Meßzeitpunkt nach 3-monatiger oraler Urapidil-Behandlung

5.1 Ergebnisse der Akutstudie

5.1.1 Mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAm)

Nach intravenöser Injektion von 25 mg Urapidil verringert sich der mittlere Pulmonalarteriendruck von durchschnittlich 24 auf 19,8 mmHg im Verlauf von 20 Minuten. Das entspricht einer Reduktion von 18%. Mittelwert und Median zeigen übereinstimmend den gleichen Verlauf (Abbildung 5).

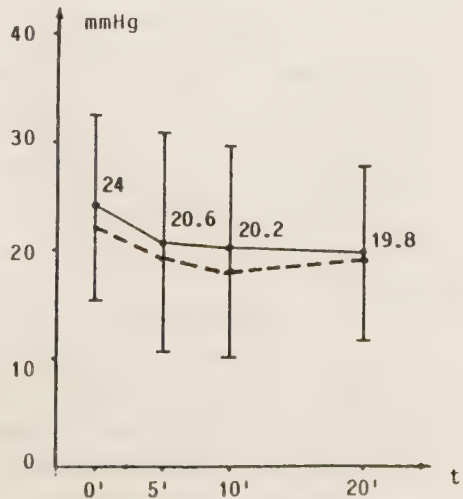


Abbildung 5: Mittlerer Pulmonalarteriendruck; Mittelwerte mit Standardabweichung (—) und Median (----) [n = 5]

Wie die graphische Veranschaulichung zeigt, gilt die Veränderung nicht nur für die gesamte Stichprobe, sondern zeigt sich auch mehr oder weniger ausgeprägt in den Einzelverläufen (Abbildung 6).

Sowohl die Veränderung nach 20 Minuten, als auch die durchschnittliche Veränderung im Meßzeitraum (mt) ist statistisch signifikant (t-Test und Wilcoxon-Test). Zieht man sämtliche Meßzeitpunkte in die Betrachtung mit ein, kann der hypothetisch erwartete Werteverlauf statistisch gesichert werden (Friedman-Analyse) (Tabelle 8).

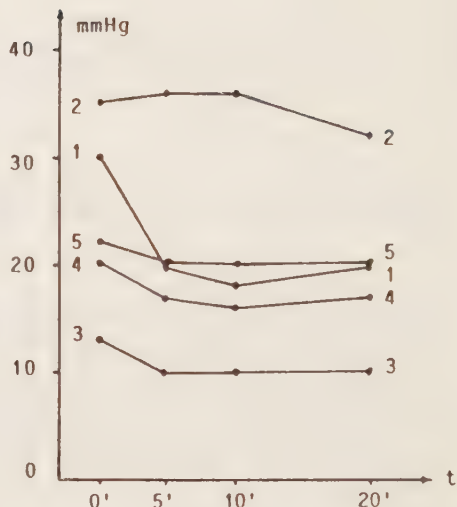


Abbildung 6: Mittlerer Pulmonalarteriendruck; Einzelverläufe; 1-5 = Nummer der Patienten

Tabelle 8: Irrtumswahrscheinlichkeiten der Testergebnisse

Beobachtungszeitraum	t-Test	Wilcoxon-Test	Friedman-Varianzanalyse
0' und 20'	$p < .025$	$p < .025$	--
0' und mt	$p < .05$	$p < .025$	--
0' bis 20'	--	--	$p < .035$

5.1.2 Systolischer und diastolischer Pulmonalarteriendruck (PAs und PAD)

Um ca. 20%, von 37,2 auf 29 mmHg systolisch konnte der Pulmonalarteriendruck gesenkt werden, diastolisch um 18%, von 19

auf 15,6 mmHg (Abbildung 7). Der Medianwert bestätigt den Verlauf.

Die Einzelverläufe werden in den Abbildungen 8 und 9 deutlich. Während die systolische Drucksenkung signifikant ist, verfehlt die diastolische knapp das Signifikanzniveau (Tabelle 9).

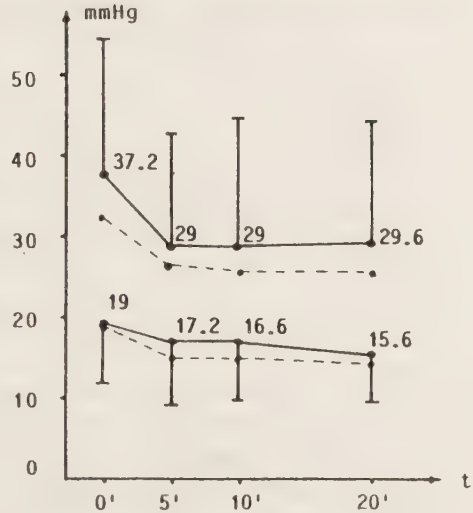


Abbildung 7: Systolischer und diastolischer Pulmonalarteriendruck; Mittelwerte (—) mit Standardabweichung und Median (---) [n = 5]

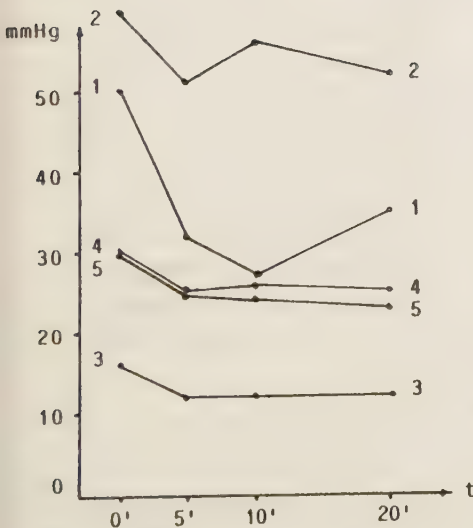


Abbildung 8: Systolischer Pulmonalarteriendruck; Einzelverläufe der Patienten 1 - 5

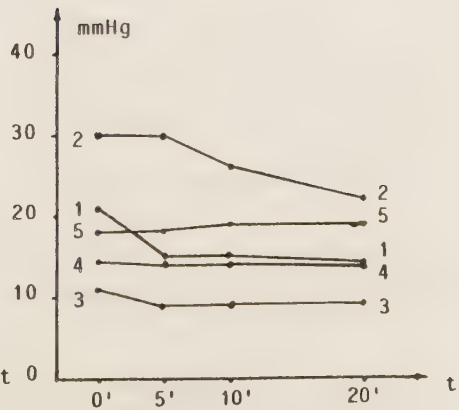


Abbildung 9: Diastolischer Pulmonalarteriendruck; Einzelverläufe der Patienten 1 - 5

Tabelle 9: Irrtumswahrscheinlichkeiten, Pulmonalarteriendruck (s=systolisch, d=diastolisch); die mit * bezeichneten Werte sind nicht signifikant

Beobachtungs- zeitraum	t-Test	Wilcoxon-Test	Friedman- Varianzanalyse
0' und 20' s	p < .01	p < .025	--
d	p < .07*	p < .06*	--
0' und 10' s	p < .025	p < .025	--
d	p < .07*	p < .04	--
0' bis 20' s	--	--	p < .01
d	--	--	p < .15*

5.1.3 Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVed)

Gut korrelierend mit dem diastolischen Pulmonalarteriendruck sank auch der linksventrikuläre enddiastolische Druck nach Urapidil-Gabe, um 23% von 19,8 auf 15,2 mmHg (Abbildungen 10

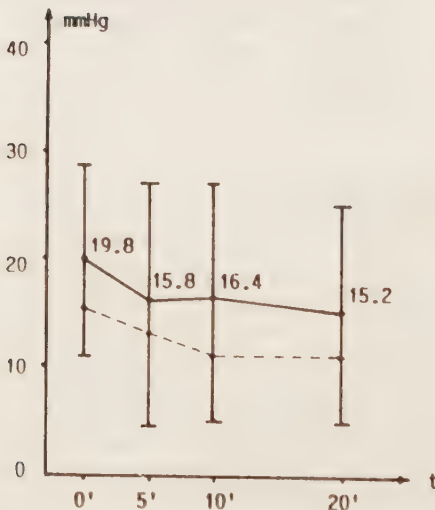


Abbildung 10: Füllungsdruck des linken Ventrikels; Mittelwerte (—) mit Standardabweichung und Median (---) [n = 5]

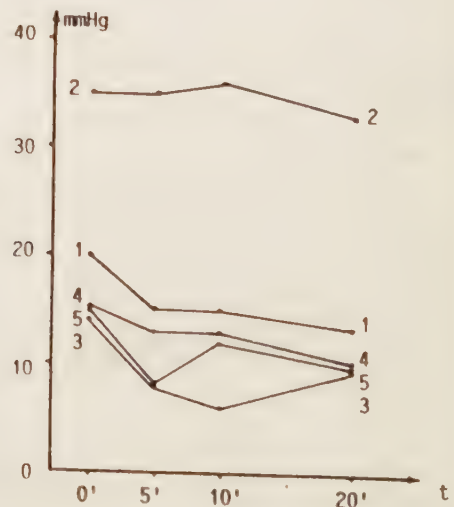


Abbildung 11: Füllungsdruck des linken Ventrikels; Einzelkurven der Patienten 1 - 5

und 11). Die Ergebnisse sind statistisch hochsignifikant (Tabelle 10).

Tabelle 10: Irrtumswahrscheinlichkeiten, LVED

Beobachtungs- zeitraum	t-Test	Wilcoxon-Test	Friedman- Varianzanalyse
0' und 20'	$p < .0025$	$p < .025$	--
0' und mt	$p < .01$	$p < .025$	--
0' bis 20'	--	--	$p < .025$

5.1.4 Auswurffracfraktion des linken Ventrikels (E.F.)

Aus technischen Gründen konnte die Auswurffracfraktion nur bei vier Patienten ermittelt werden. Sie nahm unter Urapidil geringfügig, aber signifikant zu, von 27% auf über 32% (Abbildung 12). Der Medianverlauf kann zwar das Ergebnis nicht bestätigen, dafür zeigen aber die Einzelkurven der Patienten (Abbildung 13) ein einheitliches Bild, so daß der Median hier an Bedeutung verliert.

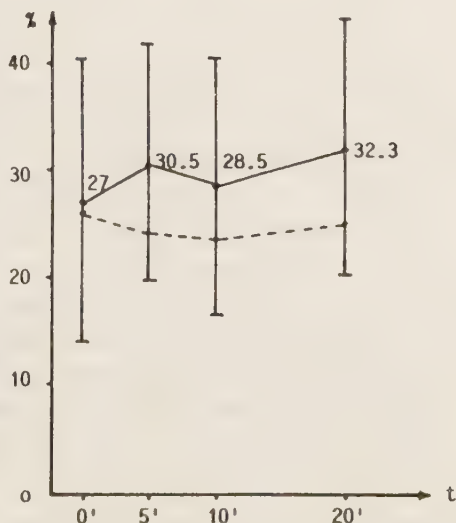


Abbildung 12: E.F. des linken Ventrikels; Mittelwerte mit Standardabweichung [n = 4]

Tabelle 11: Irrtumswahrscheinlichkeiten, E.F.

Beobachtungs- zeitraum	t-Test	Wilcoxon-Test	Friedman- Varianzanalyse
0' und 20'	$p < .02$	$p < .035$	--
0' und mt	$p < .05$	$p < .035$	--
0' bis 20'	--	--	$p < .03$

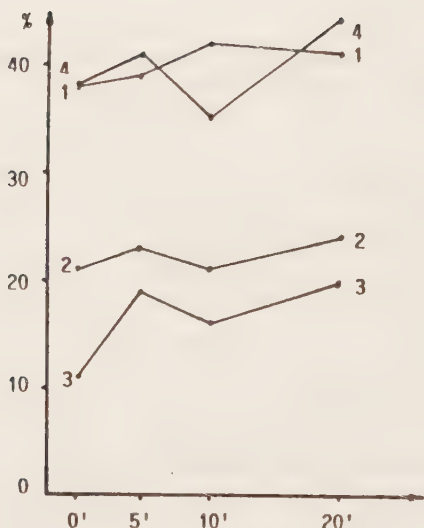


Abbildung 13: E.F. des linken Ventrikels; Einzelverläufe der Patienten 1 - 4

5.1.5 Größenverhältnisse des linken Ventrikels (DVol)

Auch hier liegen technisch bedingt nur die Werte von 4 Patienten vor (Abbildung 15). Abbildung 14 zeigt die Abnahme des linksventrikulären Volumens nach Urapidil-Injektion um ca. 10%. Augenscheinlich fanden die deutlichsten Veränderungen bereits unmittelbar nach der Urapidil-Injektion statt, so daß ausnahmsweise der 10-Minuten-Wert zum Vergleich herangezogen wird. Die Veränderungen nach 20 Minuten sind bereits nicht mehr signifikant. Die Friedman-Varianzanalyse kann die Änderung nicht als signifikant erkennen, läßt sie aber als Trend gelten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Irrtumswahrscheinlichkeiten, DVol (* = n.s.)

Beobachtungs- zeitraum	t-Test	Wilcoxon-Test	Friedman- Varianzanalyse
0' und 10'	$p < .015$	$p < .035$	--
0' bis 20'	--	--	$p < .1^*$

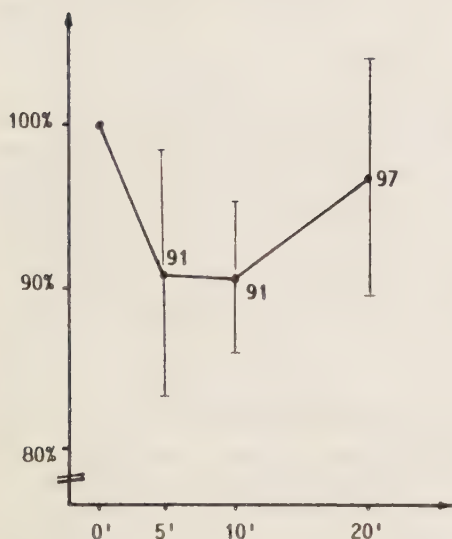


Abbildung 14: Volumenänderung des linken Ventrikels; Mittelwerte mit Standardabweichung [n = 4]

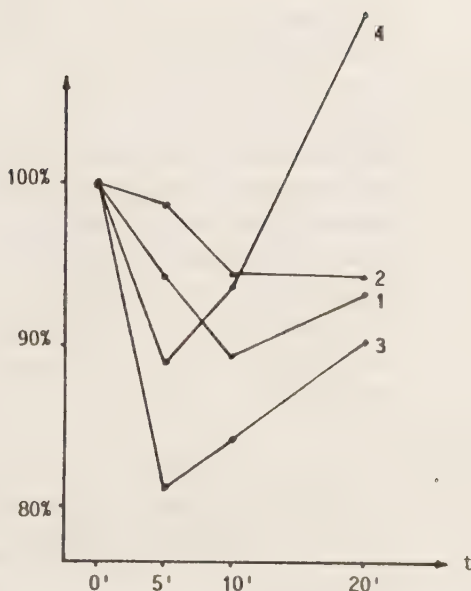


Abbildung 15: Volumenänderungen der Einzelpersonen. 1-4 = Patientennummer

5.1.6 Herzminutenvolumen (HMV)

Das Herzzeitvolumen wurde mit zwei Methoden bestimmt:

- a) nach der Thermodilutionsmethode (HMVth) und
- b) nach dem Fickschen Prinzip (HMVf).

Tabelle 13: Verteilungskennwerte des Herzminutenvolumens; die Unterschiede zwischen den Meßzeitpunkten sind nicht signifikant [n = 4]

Meßzeitpunkt	Mittelwert HMVth	Standardabweichung	Mittelwert HMVf	Standardabweichung
0'	4,93	1,2	5,15	1,2
5'	5,48	1,3	5,48	1,5
10'	5,03	1,4	5,38	1,8
20'	5,03	1,4	5,33	1,6
mt	5,18	1,3	5,39	1,6

In Tabelle 13 werden beide Meßwerte gegenübergestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf die Auflistung des Medians verzichtet.

Die Meßwerte beider Methoden weichen um max. 0,35 l/min voneinander ab, zeigen aber den gleichen Kurvenverlauf im Meßzeitraum. Unmittelbar nach der Injektion wurde ein Anstieg des HMV erkennbar, der allerdings, ebenso wie die Veränderungen zu anderen Meßzeitpunkten, nicht signifikant war. Die Entwicklung der einzelnen Patienten war jedoch sehr unterschiedlich (vgl. die graphische Darstellung im Kapitel 5.1.7: Herzindex).

Die Irrtumswahrscheinlichkeiten liegen sowohl im t-Test, im Wilcoxon-Test und in der Friedman-Analyse immer über .15, in der Regel sogar über .5.

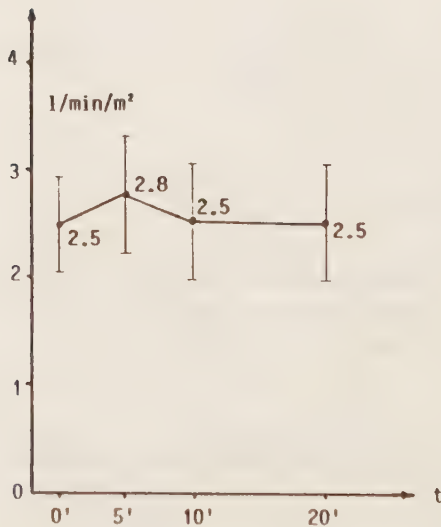


Abbildung 16: Herzindex; Mittelwerte mit Standardabweichung [n = 4]

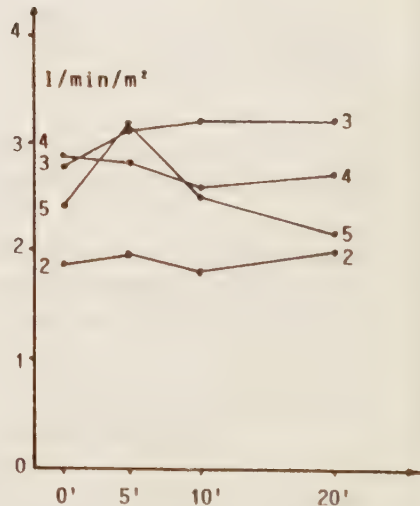


Abbildung 17: Herzindex; Wertekurven der Patienten 2 - 4

5.1.7 Herzindex (HI)

Zur Berechnung der Herzindexes diente das Herzminutenvolumen nach der Thermodilutionsmethode. Die Veränderungen beim Herzindex entsprechen natürlich denen beim Herzminutenvolumen, sind aber auch untereinander vergleichbar. Abbildung 16 zeigt den Verlauf des Mittelwertes, Abbildung 17 den der einzelnen Patienten. Mit $p < .19$ ist auch der 5-Minutenwert vom erforderlichen Signifikanzniveau weit entfernt. Die übrigen p -Werte liegen in der Größenordnung $p < .4$.

5.1.8 Schlagvolumenindex (SVI)

Auch der Schlagvolumenindex zeigte keine signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 14). Die Verlaufskurven der einzelnen Patienten (Abbildung 18) zeigen wie der Mittelwert keine dramatischen Veränderungen und sind denen beim Herzindex sehr ähnlich.

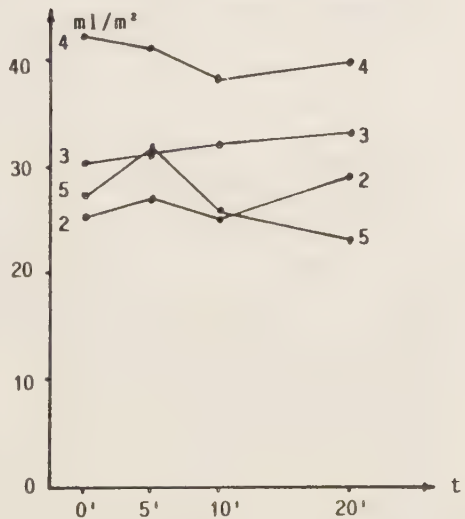


Abbildung 18: Schlagvolumenindex der Patienten 2-5

5.1.9 Quotient Füllungsdruck/Herzindex

Urapidil bewirkt eine Verringerung des Quotienten Füllungsdruck/Herzindex, d.h. die Erniedrigung des linksventrikulären end-

Tabelle 14: Verteilungskennwerte, SVI [n = 4]; p immer > .1, also n.s.

Meßzeit- punkt	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
0'	30,9	7,6	27,8
5'	32,3	6,2	30,8
10'	29,8	6,1	25,3
20'	31,0	7,0	30,9
mt	31,0	6,1	

diastolischen Druckes führt nicht zu einer Verringerung der Herzvolumenleistung. Abbildung 19 zeigt den Verlauf des Mittelwertes, Abbildung 20 die Verlaufskurven der einzelnen Patienten. Die Ergebnisse sind eindeutig signifikant (Tabelle 15).

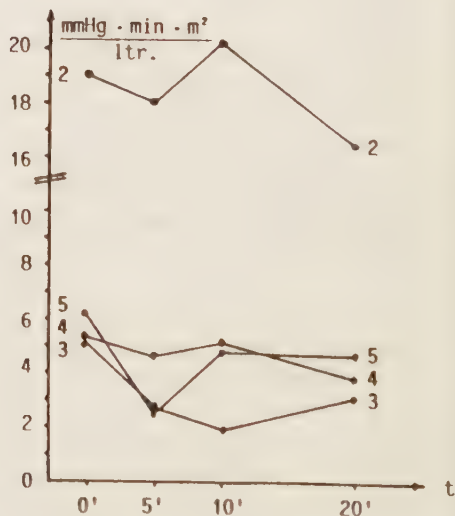
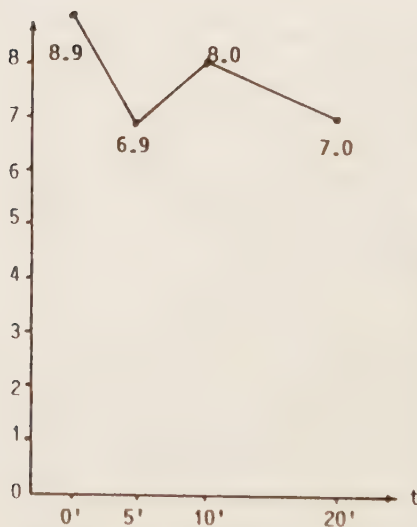


Abbildung 19: Füllungsdruck/Herzindex; Mittelwert mit Standardabweichung [n = 4]

Abbildung 20: Füllungsdruck/Herzindex; Einzelwerte der Patienten 2-5.

Tabelle 15: Statistische Angaben

Beobachtungs- zeitraum	t-Test	Wilcoxon-Test	Friedman- Varianzanalyse
0' und 5'	$p < .04$	$p < .04$	--
0' und 20'	$p < .002$	$p < .04$	--
0' bis 20'	--	--	$p < .05$

5.1.10 Herzfrequenz (HF)

Der zeitliche Verlauf der Herzfrequenz ergibt sich aus der Tabelle 16. Ein initialer Anstieg zeigt sich bei 2 Patienten (Abbildung 21), und zwar bei denen, die auch die deutlichste Steigerung des Herzminutenvolumens nach 5 Minuten hatten. Daraus folgt, daß die HMV-Steigerung frequenzbedingt war, was der SVI schon hatte vermuten lassen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p für eine allgemeine Frequenzänderung liegt bei über 50% bei allen durchgeführten Signifikanztests, d.h. die Frequenz ist letztlich als konstant bleibend zu betrachten, eine graphische Darstellung des Mittelwertes erübrigt sich.

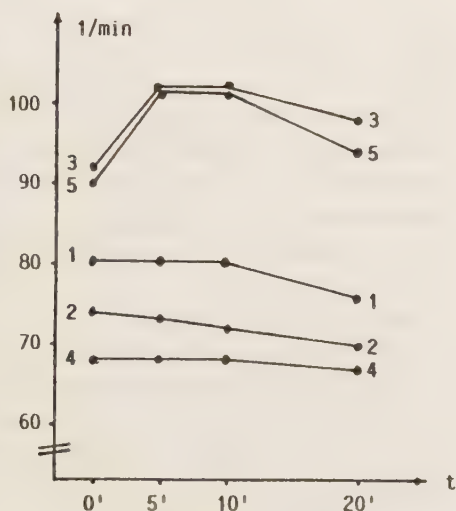


Abbildung 21: Herzfrequenz der 5 Patienten

Tabelle 16: Verteilungskennwerte, HF; p immer $> .5$ (n.s.) [$n = 5$]

Meßzeit- punkt	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
0'	80,8	10,3	80
5'	85,0	16,1	80
10'	84,0	15,2	80
20'	81,0	14,1	76
mt	83,3	15,1	--

5.1.11 Blutdruck (RR)

Alle Patienten waren zu Beginn der Untersuchung normoton. Urapidil senkte den Blutdruck trotzdem noch von im Mittel 129/78 auf 113/71 mmHg (Abbildung 22) unmittelbar nach der Injektion. Im weiteren Meßzeitraum blieb diese Blutdrucksenkung weitgehend konstant erhalten. Sie war signifikant (Tabelle 17). Auf die Auflistung des Medians wird verzichtet, er ist nahezu identisch mit dem Mittelwert. Das Blutdruckverhalten aller Patienten war einheitlich.

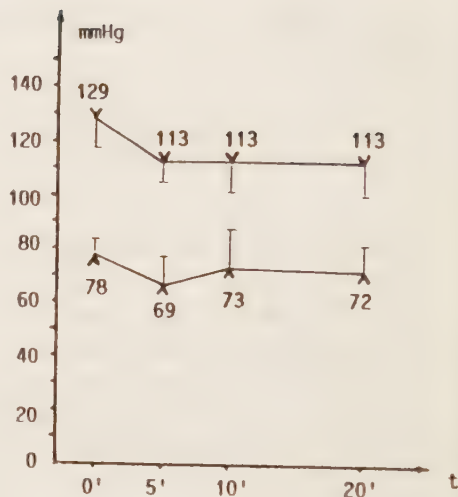


Abbildung 22: Blutdruck, systolisch und diastolisch; Mittelwerte mit Standardabweichung [n = 4]

Tabelle 17: Statistische Angaben; * = n.s.

Beobachtungs- zeitraum	t-Test	Wilcoxon-Test	Friedman- Varianzanalyse
0' und 5' s	p < .04	p < .04	--
d	p < .02	p < .04	--
0' und 20' s	p < .05	p < .04	--
d	p < .04	p < .06	--
0' und mt s	p < .05	p < .04	--
d	p < .06*	p < .06*	--
0' bis 20' s	--	--	p < .025
d	--	--	p < .025

5.1.12 Plasmaspiegel

Jeder Patient erhielt 25 mg Urapidil i.v., das entspricht einer Dosierung von 0,32 mg/kg Körpergewicht ($\pm 0,03$ mg).

Unmittelbar nach der Injektion betrug der Plasmaspiegel 823 ng/ml Serum (± 105 ng), 10 Minuten nach der Injektion 696 ng/ml (± 11 ng) und 20 Minuten nach Injektion 652 ng/ml (± 121 ng). Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes der Patienten betrug der Plasmaspiegel zwischen 9,0 und 12,7 ng/ml/kg Körpergewicht nach 5 Minuten und 6,4 und 10,6 ng/ml/kg nach 20 Minuten.

Es ergab sich kein Hinweis, daß interindividuelle Plasmakonzentrationsunterschiede die Reaktion wesentlich beeinflussten.

5.1.13 Unerwünschte Reaktionen

Während die fünf untersuchten Patienten in oben beschriebener Weise auf Urapidil reagierten und keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen zeigten, kam es bei zwei weiteren Patienten zu Reaktionen, die zum Abbruch der Untersuchung führten.

Bei einem Patienten (Tabelle 3, Nr. 6) mit dil. KMP und begleitender koronarer Herzerkrankung (E.F. 20%, HMVf 5,7 l/min, RR 110/70 mmHg, HF 88/min, Sinusrhythmus) kam es unmittelbar nach der Urapidil-Injektion zu einem erheblichen Blutdruckabfall mit bradykarder Rhythmusstörung (40/min, Bigeminus). Die Situation war durch Kopf-tief-Lagerung und Volumensubstitution innerhalb kürzester Zeit beherrschbar.

Ähnlich reagierte eine weitere Patientin (Tabelle 3, Nr. 7) mit dil. KMP ohne KHE (E.F. 27%, HMVth 4,6 l/min, RR 115/70 mmHg, HF 80/min Sinusrhythmus). Auch bei ihr fiel der Blutdruck sofort nach der Injektion auf ca. 70 mmHg systolisch und die Herzfrequenz auf 60/min, subjektiv begleitet von Schwindel, Schwächegefühl, Übelkeit. Kopf-tief-Lagerung und Volumengabe, kurzzeitig auch Dopamin-Infusion führten auch hier zu sofortiger Normalisierung von Blutdruck, Herzfrequenz und subjektivem Befinden.

5.2 Ergebnisse der Langzeituntersuchung

Die Langzeitstudie stellte wegen der langen Dauer (ursprünglich waren 6 Monate geplant) und der teilweise invasiven Untersuchungen hohe Ansprüche an die Mitarbeit der Patienten. Diese Anforderungen wurden letztlich nicht erfüllt. So erschienen zu den ersten beiden Nachuntersuchungen nach einem und drei Monaten nur drei der fünf Patienten. Nach sechs Monaten konnten keine Daten mehr gesammelt werden.

Aus den Daten von nur drei Probanden sind statistisch signifikante Ergebnisse nicht mehr zu erwarten. Die Anwendung der statistischen Tests erschien daher auch nicht sinnvoll. Trotzdem durchgeführt mit dem SPSS-Programmpaket, ergaben sie denn auch keinerlei statistische Signifikanz. Dazu kommt, daß bei der den Patienten zugrunde liegenden Erkrankung innerhalb von drei Monaten trotz medikamentöser Therapie mit einer mehr oder minder ausgeprägten Verschlechterung gerechnet werden muß.

Dennoch sollen die Ergebnisse kurz dargestellt werden. Als Ausgangswert (0') werden natürlich nur die Daten der drei Patienten herangezogen, die zu den Langzeituntersuchungen erschienen.

5.2.1 Pulmonalarteriendruck

Der Pulmonalarteriendruck war nach einmonatiger oraler Therapie (1M) gegenüber dem Ausgangswert (0') reduziert (Tabelle 18), sogar mehr, als in der Akutstudie erreicht wurde (mt). Dieses Ergebnis wird v.a. durch Patient Nr. 2 bedingt, bei dem der PAm von 35 auf 22 mmHg abfiel. Bei den beiden anderen Patienten blieb der Druck konstant oder stieg geringfügig.

Tabelle 18: Pulmonalarteriendruck: Mittelwerte mit Standardabweichung; Angaben in mmHg [n = 3]

Meßzeitpunkt	0'	mt	1M
PAs	35,3 (+ 22,5)	30,2 (+ 20,9)	30,7 (+ 8,1)
PAd	18,7 (+ 10,0)	16,4 (+ 8,7)	14,0 (+ 1,0)
PAm	22,7 (+ 11,2)	20,6 (+ 12,7)	19,3 (+ 2,5)

5.2.2 Herzminutenvolumen

Wenig Änderung gab es beim Herzzeitvolumen (Tabelle 19). Bei zwei Patienten blieb es nahezu konstant (Patient Nr. 3 und 4), bei einem (Nr. 2) sank es von 3,4 auf 2,3 l/min, wohl durch die bei diesem Patienten stärkere Reduktion des Pulmonalarteriendruckes. Das subjektive Befinden des Patienten war eher gebessert.

Tabelle 19: Herzminutenvolumen: Mittelwert mit Standardabweichung; Angaben in Liter/Minute [n = 3]

Meßzeitpunkt	0'	mt	1M
HMVth	5.03 (+ 1,4)	5,25 (+ 1,6)	4,7 (+ 2,1)

5.2.3 Auswurffrac tion

Die Auswurffrac tion wurde nach einem und nach drei Monaten kontrolliert. Die Werte sind in Tabelle 20 zusammengefaßt.

Tabelle 20: Auswurffrac tion: Einzel- und Mittelwerte; Angaben in %

Meßzeitpunkt	0'	mt	1M	3M
Patient 2:	21	22,7	21	27
Patient 3:	11	18,3	17	22
Patient 4:	38	40	35	27
Mittelwert	23,3	27	24,3	25,3

5.2.4 Linksventrikuläre Volumenverhältnisse

Die Volumenänderungen des linken Ventrikels nach einem bzw. drei Monaten gegenüber dem Ausgangswert konnten nur bei zwei Patienten ermittelt werden. Die Daten sind in Tabelle 21 aufgelistet. Das enddiastolische linksventrikuläre Volumen war unter oraler Therapie deutlicher reduziert als nach i.v.-Gabe.

Tabelle 21: Volumenänderung des linken Ventrikels gegenüber dem Ausgangswert

Meßzeitraum	0'	mt	1M	3M
Patient 2:	(100%)	-4%	-18,2%	-9,9%
Patient 4:	(100%)	-3%	- 3,9%	-7,1%

5.2.5 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz, die in der Akutstudie im wesentlichen konstant geblieben war, war nach einem Monat deutlich erniedrigt. Alle drei Patienten boten ein ähnliches Bild. Nach drei Monaten war dieser Effekt nicht mehr vorhanden (Abbildung 23). In der Literatur ist ein solcher Frequenzabfall nicht beschrieben, jedoch wird in

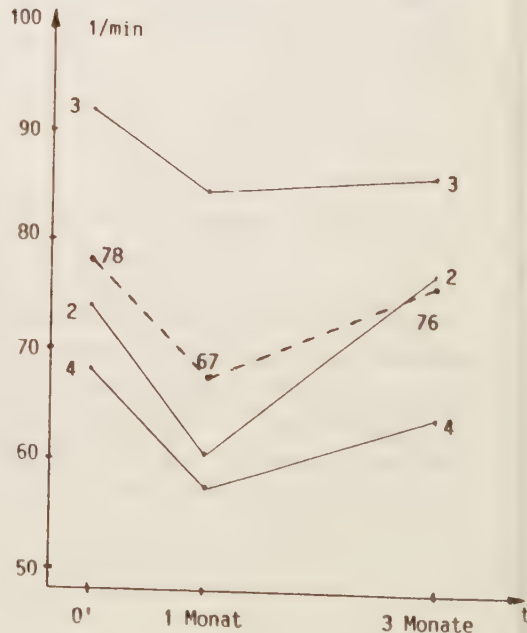


Abbildung 23: Herzfrequenz; Mittelwerte (----) und Einzelwerte (—) der Patienten 2 - 4

der Regel nur mit ein bis zwei Kapseln/Tag behandelt. In dieser Studie waren es drei Kapseln á 30mg. Diese Verringerung der Herzfrequenz nach einem Monat wäre sogar trotz $n = 3$ signifikant.

5.2.6 Blutdruck

Eine Veränderung des Blutdruckes gegenüber dem Ausgangswert wurde bei den drei normotensiven Patienten unter oraler Therapie im Unterschied zur i.v.-Gabe nicht registriert.

5.2.7 Plasmaspiegel

Der zur Compliance-Kontrolle bestimmte Plasmaspiegel lag bei ca. 460 ng/ml Serum bei allen drei Patienten, d.h. daß zumindest am Untersuchungstag und wahrscheinlich auch ein bis zwei Tage vorher die Kapseln eingenommen wurden. Die Einnahme von nur einer Kapsel führt nur zu einer Serumkonzentration von ca. 200 ng/ml nach ca. 4 Stunden (94).

5.2.8 Nebenwirkungen

Keiner der drei Patienten klagte über irgendwelche Nebenwirkungen innerhalb dieser 3 Monate.

6. DISKUSSION

Die Senkung des Pulmonalarteriendruckes um fast 20% durch 25mg Urapidil ist zumindest bei den systolischen bzw. mittleren Druckwerten signifikant und diastolisch als eindeutiger Trend zu sehen. Alle Patienten sprachen auf Urapidil an, wobei das Ausmaß der Drucksenkung nicht vom Ausgangswert abhängig schien.

Auch der linksventrikuläre Füllungsdruck wurde um fast 20% signifikant reduziert. Parallel dazu verringerte sich das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels, das Herz erschien besser tonisiert.

Als Ursache dieser Beobachtungen muß eine gefäßerweiternde Wirkung von Urapidil auf das venöse System angenommen werden. Die Zunahme des venösen Poolings ist auch von Prazosin, einem anderen α -Blocker, bekannt.

Aus der Anwendung von Urapidil in der intravenösen Applikationsform resultiert also eine deutliche Vorlastsenkung. Diese Beobachtung deckt sich mit der anderer Untersucher (siehe Kapitel 3.5) und kann somit trotz geringer Patientenzahlen und fehlender Kontrollgruppe als gesichert gelten.

Dieser Effekt war nach vier bzw. zwölf Wochen oraler Therapie nicht einheitlich. Bei einem Patienten mit sehr hohem Ausgangswert wurde eine sehr deutliche Reduktion um über 35% gemessen, bei zwei weiteren Patienten dagegen keine wesentliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Das enddiastolische linksventrikuläre Volumen war bei zwei von drei Patienten verringert. Die orale Langzeittherapie läßt sich somit noch nicht sicher beurteilen, eine vorlastreduzierende Wirkung scheint sich aber auch hier abzuzeichnen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Urapidil durch arterielle Gefäßerweiterung ist insbesondere bei Hypertonikern gut dokumentiert (siehe Kapitel 3.5). Auch in dieser Untersuchung senkte Urapidil den Blutdruck bei normotensiven Ausgangswerten signifikant, wenn es intravenös appliziert wurde, während orale Therapie bei diesen Patienten über einen längeren Zeitraum keine signifikante Änderung zeigte.

Bezüglich Herzminutenvolumen und Herzindex zeigte sich eine Zunahme innerhalb der ersten fünf Minuten, die sich aber dann wieder egalisierte. Wenngleich diese Änderung nicht signifikant war, so zeigte die Beobachtung der Herzfrequenz ebenfalls einen (nicht signifikanten) Anstieg in den ersten fünf Minuten, wobei die Patienten mit der deutlicheren Frequenzsteigerung auch den höheren Anstieg des HMV hatten. Daraus folgt: Urapidil beeinflusst die Herzfrequenz nicht wesentlich. Initial ist aber eine leichte Erhöhung möglich, die dann konsekutiv auch zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens führt. Eine Erhöhung des HMV über das Schlagvolumen bleibt aus, der Schlagvolumenindex zeigte praktisch keine Änderung.

Berücksichtigt man den deutlichen Abfall von linksventrikulären enddiastolischen Druck und Volumen, so muß ein fehlender Abfall des HMV als eine Verbesserung der Herzfunktion gewertet werden, da aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus bei der Reduktion der Vorlast mit einem Rückgang des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens gerechnet werden muß und beispielsweise bei der intravenösen Gabe von Diuretika auch beobachtet wird. Die nachlastreduzierende Wirkung von Urapidil verhindert also eine Verschlechterung des HMV durch Verbesserung der Pumpfunktion.

Konstantes Schlagvolumen bei verringertem enddiastolischen Volumen muß eine Steigerung der Auswurfraction bedeuten. In der Tat zeigte sich ein signifikanter Anstieg der szintigraphisch gemessenen Auswurfraction, der bei allen untersuchten Patienten nachweisbar war.

Besonders deutlich wird die Verbesserung der Herzfunktion durch Analyse des Quotienten Füllungsdruck/Herzindex. In diesem Quotienten sind zwei entscheidende Therapieziele repräsentiert: Senkung des Füllungsdruckes und Verbesserung der Auswurfleistung. In diesem Quotienten kommt die Wirkung von Urapidil am einfachsten und deutlichsten zum Ausdruck: bei allen Patienten sinkt dieser Parameter hochsignifikant, d.h. es zeigt sich, daß Urapidil i.v. über Vor- und Nachlastverringerung die Herzfunktion eindeutig verbessert.

Bei der Langzeitbeobachtung von drei Patienten war bei den Parametern Herzminutenvolumen, Herzindex und Auswurfraction keine signifikante Änderung erkennbar. Nur bei dem Patienten mit der eindrucksvollsten Pulmonalarteriendruckreduktion von 35 auf 32 mmHg fiel nun auch das HMV auf 2,2 l/min ab. Anzumerken ist aber, daß sich gerade dieser Patient subjektiv am meisten gebessert fühlte. Die Senkung des Pulmonalarteriendruckes und damit des linksventrikulären Füllungsdruckes scheint bei der kongestiven Herzinsuffizienz zumindest subjektiv von Nutzen zu sein, wenngleich bei zu ausgeprägter Füllungsdrucksenkung ein Abfall des Herzzeitvolumens auftreten kann.

Auffällig war bei allen drei langzeituntersuchten Patienten eine nach vier Wochen oraler Urapidiltherapie gemessene Herzfrequenzerniedrigung, die nach zwölf Wochen nicht mehr nachweisbar war. An der Begleitmedikation war nichts geändert worden. Anscheinend kam hier ein zentraler Wirkungsmechanismus von Urapidil zum Tragen, der sich nach zwölf Wochen wieder abschwächte. Eine zentrale sympatholytische Wirkung, möglicherweise auch eine β -blockierende Eigenschaft wird beschrieben (141). Dieses Herzfrequenzverhalten, das bei nur drei untersuchten Personen nicht überinterpretiert werden darf, war der einzige Hinweis auf eine Wirkungsabschwächung von Urapidil über einen längeren Zeitraum, während die anderen Meßparameter zwischen vier und zwölf Wochen keine Änderung zeigten. Ein Wirkungsverlust von Urapidil ist bisher in der Literatur nicht beschrieben, die Dosierungen lagen i.d.R.

aber niedriger. Ebenso wenig ist bisher ein bradykarder Effekt beobachtet worden, der aber dosisabhängig sein könnte.

Es ist denkbar, daß neben der Vorlastreduzierung ein zusätzlicher zentraler oder β -blockierender peripherer Effekt deutlichere positive Auswirkungen bei Auswurffraktion, Schlag- und Herzzeitvolumen verhindert hat, die aufgrund der arteriellen Gefäßdilatation eigentlich erwartet worden waren.

Wie in Kapitel 5.1.13 beschrieben, mußte bei zwei Patienten die Untersuchung wegen Frequenz- und Blutdruckabfall abgebrochen werden. Ob es sich um eine vagovasale Reaktion handelte, wie sie z.B. auch vom Nitroglyzerin beschrieben wurde (29), oder durch die zentrale Wirkung von Urapidil bedingt war, ist letztlich unklar. Wegen der ausgeprägten Bradykardie scheint jedenfalls die gefäßerweiternde Wirkung für den Blutdruckabfall nicht allein ausschlaggebend gewesen zu sein. Die in diesen Fällen eingeleiteten Sofortmaßnahmen stützten sich im wesentlichen auf Volumenssubstitution. Da sich aber auch die Bradykardie innerhalb weniger Sekunden bis Minuten besserte, kann vermutet werden, daß bei schneller Anflutung des Medikaments und individueller Empfindlichkeit eine kurzzeitige zentrale Wirkung zum blutdrucksenkenden Frequenzabfall führte. Da diese Reaktion bei immerhin zwei von sieben Patienten beobachtet wurde, muß man damit wohl gehäuft rechnen. Zu fordern ist jedenfalls die langsame Injektion bei Puls- und Blutdruckkontrolle und nach Möglichkeit ein sicherer venöser Zugang.

Nebenwirkungen der Langzeittherapie wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

Sowohl durch die geringe Patientenzahl, die durch entsprechende statistische Verfahren noch etwas kompensiert werden kann, als auch durch das Fehlen einer Kontrollgruppe sind die erfolgten Beobachtungen in ihrer Aussagekraft etwas eingeschränkt. Die technisch aufwendigen und mit spezifischen Risiken behafteten Meßmethoden (vor allem Herzkatheter) und

die schwer zu erfüllenden Einschlußkriterien (vergrößertes Herz, Sinusrhythmus, keine Angina pectoris, Auswurffrac-tion unter 40%) führten hier zu einer Limitierung der Patienten-zahlen. Zwar muß generell bei der Durchführung von experimen-tellen Behandlungsstudien eine Kontrollgruppe gefordert wer-den, um zu einer verbindlichen Aussage zu kommen; anderer-seits wäre es in diesem Fall fragwürdig, Patienten, nur um ihnen ein Placebo zu injizieren, einer Herzkatheteruntersu-chung zu unterziehen. Daher müssen die gemachten Beobachtun-gen und Rückschlüsse als orientierende Ergebnisse gelten, die im Zusammenhang mit Resultaten anderer Untersucher erst eine gewisse Beweiskraft erlangen und Anstoß zu gezielten Nachfol-gestudien geben können.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Urapidil, ein Piperazinderivat, das die peripheren postsynaptischen α_1 -Rezeptoren blockiert und außerdem eine zentrale sympatholytische Wirkung entfaltet, wird seit Jahren in der Therapie der arteriellen Hypertension erfolgreich eingesetzt.

In dieser nichtkontrollierten klinischen Studie wurden die hämodynamischen Wirkungen einer intravenösen Injektion von 25mg Urapidil und der anschließenden zwölfwöchigen oralen Gabe von 3x30mg pro Tag an normotensiven herzinsuffizienten Patienten der klinischen Schwereklassen NYHA II und III mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht.

Dabei zeigte sich bei intravenöser Anwendung eine deutliche vorlastreduzierende Wirkung durch venöse Gefäßerweiterung mit Senkung von Pulmonalarteriendruck und linksventrikulärem enddiastolischen Druck. Die Herzfrequenz wurde allenfalls initial gering erhöht, blieb aber im wesentlichen unbeeinflusst. Nur geringe Verbesserungen ergaben sich durch die nachlastsenkende Komponente des Medikaments bei der Auswurf-fraktion und andeutungsweise beim Herzminutenvolumen, während sich der Schlagvolumenindex nicht änderte. Der Blutdruck sank. Somit führte die deutliche Reduktion des Füllungsdruckes nicht zu einer Verringerung des Herzindex, erkennbar auch an der Verbesserung des Quotienten Füllungsdruck/Herzindex. Das wichtige therapeutische Ziel der Herzentlastung ohne die Auswurfleistung zu verschlechtern wird damit erreicht.

Die Ergebnisse der Akutstudie weisen Urapidil einen gewissen Wert zu bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere wenn Zeichen der pulmonalen Stauung im Vordergrund stehen. Ob Urapidil i.v. bei einer akuten, dekompensierten Herzinsuffizienz nützlich ist, kann aus diesen Untersuchungen nicht geschlossen werden.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie sind für eine sichere Aussage nicht ausreichend. Eine anhaltende Vorlastreduktion deutete sich jedoch an. Der Wert einer oralen Langzeittherapie bei der chronischen Herzinsuffizienz mit Urapidil muß aber noch durch ausgedehntere, placebo-kontrollierte Untersuchungen nachgewiesen werden.

Bei rascher i.v.-Gabe muß mit einem Frequenz- und Blutdruckabfall gerechnet werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Antoni D., Ischinger T., Haase J., Delius W. (1985): Unterschiedliche hämodynamische Effekte einer Langzeit-Therapie mit ACE-Hemmer bei schwerer Herzinsuffizienz. Z.Kardiol.74 (Suppl.5)
- (2) Ashburn W.L., Schelbert H.R., Verba J.W. (1978): Left ventricular ejection fraction - A review of several radionuklide angiographic approaches using the scintillation camera. Progr.Cardiovasc.Dis. 20:267
- (3) Bacharach S.L., Green M.V., Borer J.S., Hyde J.E., Farkas S.P., Johnston G.S. (1979): Left-ventricular peak ejection rate, filling rate and ejection fraction. Frame rate requirements at rest and exercise. J.nucl.Med. 20:189-193
- (4) Bachour G. (1982): Antihypertensiver Urapidil-Effekt bei Ergometrie. In: (61), S. 190-194
- (5) Barankay A., Göb E., Richter A.J. (1981): Treatment of hypertension in coronary bypass surgery. Clinical experience with urapidil. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31(I):849-852
- (6) Beutel P., Schubö W. (1983): SPSS 9. Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften. 4. Auflage. Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart - New York
- (7) Bigge L. (1982): Einfachblindstudie zum Nachweis der antihypertensiven Wirkung von Urapidil im Vergleich mit Prazosin. In: (61), S.229-232
- (8) Bodenheimer M.M., Banka V.S., Helfant R.H. (1980): Nuclear cardiology. I.Radionuclide angiographic assessment of left ventricular contraction: Uses, limitations and future directions. Am.J.Cardiol. 45:661-673
- (9) Bolte H.D. (1982): Spezifische Herzmuskelerkrankungen und Kardiomyopathien. Dilative Kardiomyopathie. In: (110), S.164-168
- (10) Bories P. (Montpellier, Frankreich): Pharmacokinetics of urapidil in liver impairment. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (11) Bovet D., Bovet-Nitti F. (1948): Adrenaline, acetylcholine, histamine et leurs antagonistes. In: Medicaments du systeme nerveux vegetatif. S. 247. S.Karger, Basel - New York
- (12) Bristow M.R., Ginsburg R., Minobe W. (1982): Decreased catecholamine sensivity and beta-adrenergic-receptor densitiy in failing human hearts. N.Engl.J.Med. 307:205-211

- (13) Brisse B. (1984): Kurzbewertung: Urapidil. Intern.Pra-
xis 24:163-164
- (14) Brody M.J., Webb R.L., Mangiapane M.L., Porter J.P.,
Bonham A.C., Trapani A.J. (1984): Comperative central
and peripheral antihypertensive mechanisms of urapidil
and prazosin. Am J. Med. 77 (4A):74-80
- (15) Bunde E. (1980): Grundlagen des Strahlenschutzes
(Physikalisch-technischer Teil). Größenordnung der
Strahlendosis bei Röntgendiagnostik. In: (80), S.70
- (16) Burch G.E. (1956): Evidence for increased venous tone
in chronic congestive heart failure. Arch.Intern
Med.98:750-766
- (17) Burow R.D., Strauss H.W., Singleton R., Pond M., Rehn
T., Bailey I.K., Griffith L.C., Nickoloff E., Pitt B.
(1977): Analysis of left ventricular function from
multiple gated acquisition cardiac blood pool imaging.
Circ. 56:1024-1028
- (18) Busse R., Holtz J. (Freiburg): Alpharezeptorenblocker:
Theoretische Grundlagen. Vortrag anlässlich des Sympo-
siums "Vasoaktive Substanzen bei Herzinsuffizienz" in
Frankfurt, 3.-5.06.1985
- (19) Bussmann W.-D. (1984): Akute und chronische Herzin-
suffizienz.Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New
York - Tokio
- (20) Bussmann W.-D. (1981): Kardiales Lungenödem: Digitalis
oder Nitrate? Notfallmed.7:1430-1433
- (21) Bussmann W.-D., Heeger J., Kaltenbach M. (1978): Kon-
traktilitäts- und Relaxationsreserve des linken Ven-
trikels. III.Patienten mit Kardiomyopathie. Z.Kar-
diol.67:18-27
- (22) Bussman W.-D., Wehrheim H.G. (1983): Therapie des
kardiogenen Schocks mit Dobutamin und Nitroglycerin.
Dtsch.Med.Wschr.108:1273-1280
- (23) Captopril Multicenter Research Group (1983): A place-
bo-controlled trial of captopril in refractory chronic
congestive heart failure. J.Am.Coll.Cardiol.2:755-763
- (24) Chatterjee K., Parmley W.W., Swan H.J.C., Berman C.,
Forrester J., Marcus H.S. (1973): Beneficial effects
of vasodilator agents in severe mitral regurgitation
due to dysfunction of subvalvular apparatus.
Circ.48:684-690
- (25) Chiariello M. (Neapel, Italien): Antihypertensive
effect of urapidil 60 mg b.i.d. versus placebo. Vor-
trag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlie-
ben (Schweiz), 3.-4.06.1985

- (26) Chidsey C.A., Kaiser G.A., Sonnenblick E.H., Spann J.F., Braunwald E. (1964): Cardiac norepinephrine stores in experimental heart failure in the dog. J.Clin.Invest.43:2386-2393
- (27) Cohn J.N. (1986): Ergebnisse der V-HeFC-Studie (Veterans Administration Cooperative Study). Veröffentlichung im N.Engl.J.Med. in Vorbereitung. Zit. nach Münch.Med.Wschr.128:22
- (28) Colucci W.S., Wynne J., Holman B.L., Braunwald E. (1980): Long-term therapie of heart failure with prazosin: a randomized double blind trial. Am.J.Cardiol. 45:337-344
- (29) Come P.C., Pitt B. (1976): Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. Circ.54:624-628
- (30) Covell J.W., Chidsey C.A., Braunwald F. (1966): Reduction of the cardiac response to postganglionic sympathetic nerve stimulation in experimental heart failure. Circ.19:51
- (31) Dame W.R., van Aaken H. (Münster): Urapidil in severe prae-eclampsia and pregnancy induced hypertension. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (32) Fassbinder W., Hauser J., Frei U., Schoeppe W. (1981): Urapidil, eine neue Alternative bei der Behandlung hypertensiver Notfälle. Therapiewoche 31:7762
- (33) Folland E.D., Hamilton G.W., Larson St.M., Kennedy J.W., Williams D.L., Ritchie J.L. (1977): The radionuklid ejection fraction : A comparison of three radionuklide techniques with contrast angiography. J.Nucl.Med. 18:1159
- (34) Fowles R.E., Bieber C.P., Stinson E.B. (1979): Defective in vitro suppressor cell function in idiopathic congestive cardiomyopathy. Circ.59:483-491
- (35) Franciosa J.A., Guiha N.H., Limas C.J., Rodriguera E., Cohn J.N. (1972): Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. Lancet I:650-654
- (36) Frank O. (1895): Zur Dynamik des Herzmuskels. Z.Biol. 32:370
- (37) Franke N., Schmucker P., van Ackern K., Reichert B. (1980): Antihypertensive Therapie mit Urapidil während der Narkose. Therapiewoche 30:880-886
- (38) Franke N., Schmucker P., Vogel H., Lühr H. (1982): Veränderungen der Hämodynamik und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei intraoperativer Drucksenkung mit Urapidil. In (61), S. 113-118

- (39) Freund M., Heller A., Grosser K.D. (1981): Die Behandlung des Lungenödems mit Nitroglycerin. Intensivmed. Prax. 18:215-218
- (40) Gaensslen H., Schubö W. (1976): Einfache und komplexe statistische Analyse. 2.Auflage. Ernst Reinhardt, München
- (41) Ganz W., Donoso R., Marcus H.S., Forrester J.S., Swan H.J.C. (1971): A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Am.J.Cardiol. 27:392-396
- (42) Gless K.-H., Gram N., Helmstädter V. (1978): Die Wirkung von intravenös appliziertem Urapidil auf den Blutdruck bei Patienten mit krisenhaft erhöhtem Blutdruck. Therapiewoche 28:6266-6270
- (43) Göb E., Barankay A., Richter J.A. (1981): Control of hypertension during cardiopulmonary bypass with urapidil and phentolamine. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31(II):1479-1481
- (44) Gould L., Zahir M., Ettinger S. (1969): Phentolamin and cardiovascular performance. Br.Heart J. 31:154-162
- (45) Grobecker H. (1986): Adrenerge α -Rezeptorenblocker und Bluthochdruck: Therapie mit α_1 -Rezeptorenblocker. Münch.med.Wschr. 128:366-368
- (46) Haehn K.-D. (Hannover): Efficacy of urapidil in treatment of hypertensive patients. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (47) Haerlin R., Bruckschen E.G., Henze F. (1981): Antihypertensive Therapie mit Ebrantil Retardkapseln. Ergebnisse einer Multicenterstudie. Therapiewoche 31:7930-7939
- (48) Hausmann L. (1982): Wirkung von Urapidil auf die Stoffwechseleinstellung des Diabetikers. In: (61), S. 261-267
- (49) Pávek K., Boska D., Selecký E. und F.V. (1964): Measurement of cardiac output by thermodilution with constant rate injection of indicator. Circ.Res. 15:311-319
- (50) Hellberg O., Vlaho M. (1983): Pharmakokinetik von Urapidil bei Hypertonikern mit eingeschränkter Nierenfunktion. Med. Welt 34:1407-1412
- (51) Heller K., Rosemann B. (1974): Planung und Auswertung empirischer Untersuchungen. Klett/Cotta, Stuttgart
- (52) Hess O.M., Turina J., Goebel N.H., Grob P., Krayenbühl H.P. (1977): Zur Prognose der kongestiven Kardiomyopathie. Z.Kardiol. 66:351

- (53) Hess W., Schulte-Sasse U., Tarnow J., Veit S. (1985): Comparison of phentolamine and urapidil in controlling acute intra-operative hypertension in patients subjected to coronary artery bypass surgery. *Europ. J. Anaesth.* 2:21-27
- (54) Holman B.L. (1984): Nuclear Cardiology. In: Braunwald E. (Hrsg): Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 2. Auflage, S.351-369. W.B. Saunders company, Philadelphia-London-Toronto-Mexico City-Rio de Janeiro-Sidney-Tokyo
- (55) Hug O., Trott K.R. (1980): Biologische Grundlagen der Strahlenwirkung. In: (80), S. 57-62.
- (56) Jones J.P., Price R.R., Rollo F.D. (Divisions of Nuclear Medicine and Radiological Sciences. Vanderbilt University Medical Center Nashville, Tennessee 37232) (1979): Edge finding program "TWOFRM" (first derivate method) standard cutoff: 50%. [Das Programm kann von Digital Equipment Computer Users Society (Juli 1979) erworben werden.]
- (57) Judkins M.P. (1968): Percutaneous transfemoral selective coronary arteriographie. *Radiol.Clin.North Am.* 6:467-495
- (58) Judson W.E., Hollander W., Wilkins R.W. (1956): The effects of apresoline (hydralazine) on cardiovascular and renal function in patients with and without heart failure. *Circ.* 13:664
- (59) Junger H., van Deyk K., Kopp M. (1982): Häodynamik unter antihypertensiver Therapie mit Urapidil und Nitroprussid-Natrium. In: (61), S. 139-146
- (60) Kaneko Y. (Yokohama, Japan): Experience with urapidil in Japan: Results of open studies in hypertensive patients. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums In Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (61) Kaufmann W., Bruckschen E.G. (Hrsg) (1982): Urapidil. Darstellung einer neuen antihypertensiven Substanz. (1. Urapidil-Symposium in Bad Kreuznach, 20.-21.11.1981). *Excerpta Medica, Amsterdam - Genf - Princeton - Tokio*
- (62) Klemm K. (1982): Struktur-Wirkungs-Beziehung N1-substituierter N4-Arylpiperazine und physikalisch-chemische Eigenschaften von Urapidil. In: (61), S. 26-33
- (63) Klemm K., Prüsse W., Krüger U. (1977): Synthese und physikalisch-chemische Eigenschaften des Antihypertensivums Urapidil. *Arzneim.-Forsch.* 27:1859-1897
- (64) Kobinger W. (1967): Über den Wirkungsmechanismus einer neuen antihypertensiven Substanz mit Imidazolinstruktur. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. Path.* 258:48

- (65) Kobrin I., Amodeo C., Ventura H.O., Messerli F.H., Frohlich E.D. (1985): Immediate hemodynamic effects of urapidil in patient with essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 55:722-725
- (66) König J., Meier-Dörzenbach E.D., Menge H.G., Müller H., Padberg G., Petersen-Knoche Ch., Schäfer H. (1977): Toxikologische Prüfung des Antihypertensivums Urapidil. *Arzneim.Forsch./Drug Res.* 27:1919
- (67) Kraupp O. (1982): Pharmakodynamische Grundlagen der Hochdrucktherapie. In: (61), S. 7-25
- (68) Krauth J. (1973): Nichtparametrische Ansätze zur Auswertung von Verlaufskurven. *Biometrische Zeitschrift* 15:557-566
- (69) Krone W. (Hamburg) (1984): Lipidstoffwechselveränderungen im Plasma und in der Zelle durch Antihypertensiva. Vortrag anlässlich des Hypertonie-Workshop in Obernai/Elsaß, 16.-18.09.1983 (Zitiert nach TW-Magazin, Therapiewoche 34, TW-Magazin, 1)
- (70) Larbig D., Haasis R., Kochsiek K. (1978): Die Glykositidkonzentration und ihre klinische Bedeutung. *Forum Cardiologicum* Nr.15. Boehringer, Mannheim
- (71) Lehmacher W., Lienert G.A. (1980): Nichtparametrischer Vergleich von Testprofilen und Verlaufskurven vor und nach einer Behandlung. *Psychologische Beiträge* 22:432-448
- (72) Lehmann K.A., Heimig Th. (1985): Circulatory response to urapidil during general and regional anaesthesia. A study with normo- and hypertensive patients. *Anaesthetist* 34:435-445
- (73) Leibetseder F. (1982): Klinische Untersuchungen zur Wirkung von Urapidil bei der Behandlung der essentiellen Hypertonie. In: (61), S.233-239
- (74) Lemke R., Trompler A., Kaltenbach M., Busmann W.-D. (1979): Wirkung von Prazosin bei der therapierefraktären chronischen Herzinsuffizienz. *Dtsch. Med. Wschr.* 104:1769-1773
- (75) Leonetti G. (Mailand, Italien): Effects of intravenous urapidil on blood pressure, renal plasma flow and responsiveness to vasoconstrictor agents in hypertensive patients. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (76) Liebau G., Riegger A.J.G., Schanzenbächer P., Steilner H., Oehrlein S. (1982): Captopril in congestive heart failure. *Br.J.Clin. Pharmacol.* 14 (Suppl.2): 193-199
- (77) Liebau H. (Hannover): Tolerability of urapidil in long term treatment. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985

- (78) Lienert G.A. (1973): Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Bd.1. 2.Auflage. Hain, Meisenheim
- (79) Lienert G.A., Limbourg M. (1977): Beurteilung der Wirkung von Behandlungsinterventionen in Zeitreihen-Untersuchungsplänen. Z.f.klin. Psychologie u. Psychotherapie 25:21-28
- (80) Lissner J., Hug O. (1980): Radiologie I. 2.Auflage, F.Enke-Verlag, Stuttgart
- (81) Maddox D.E., Wynne J., Uren R., Parker J.A. Idoine J., Siegel L.C., Neill J.M., Cohn P.F., Holman B.L. (1979): Regional ejection fraction: A quantitative radionuclide index of regional left ventrikular performance. Circ. 59:1001-1009
- (82) Maisch B. (1984): Die dilatative Kardiomyopathie. Herz + Gefäße 4:73-83
- (83) Marascuilo L.A., McSweeney M. (1977): Nonparametric and distribution-free methods for the social sciences. Brooks/Cole, Monterey
- (84) Mason D.T., Spann J.F.jr., Zelis R. (1970): Alterations of hemodynamics and myocardial mechanics in patients with congestive heart failure. Progr.Cardio-vasc.Dis.12:507
- (85) Mazzola C. (Mailand, Italien): M-mode echocardiographic evaluation of hemodynamic effects of urapidil. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (86) Meister W. (1985): Chronische Herzinsuffizienz. Stufenplan der Therapie. Münch.Med.Wschr. 127:569-572
- (87) Mertz D.P., Engelstätter R. (1982): Fettstoffwechsel und Elektrolythaushalt unter Ebrantil, einem neuen Antihypertensivum. Fortschr.Med. 100:1978-1982
- (88) Messerli F.H. (New Orleans, U.S.A.): Immediate cardiovascular effects of urapidil in essential hypertension. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (89) Metcalfe J.M. (London, Großbritannien): Urapidil in treatment of congestive heart failure. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (90) Michel J.P. (Limoges, Frankreich): Pharmacokinetic study of urapidil in the elder patient with hypertension. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (91) Mion C. (Montpellier, Frankreich): Pharmacokinetics of urapidil in end stage renal disease. Results of oral single dose. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985

- (92) Moebius U.M., Becker-Brüser W., Wirth B. (Hrsg) (1986): Arznei-Telegramm (S.50-51). A.T.I.Arzneimittelinformation GmbH, Berlin
- (93) Moebius U.M., Becker-Brüser W., Wirth B. (1985): Kurzübersicht:Antihypertonika. In: Transparenz-Telegramm 1985/86, S.304-305. A.T.I. Arzneimittelinformation GmbH, Berlin
- (94) Mönch E., Jäckel R., Kohlen W., Diel H. (1982): Serumkonzentrationen von Urapidil bei Normo- und Hypertonikern. In: (61), S.65-70
- (95) New York Heart Association, Criteria Committee (chairman Rejane Harvey) (1973): Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels. 7th edn. Little Brown, Boston
- (96) Nieschlag E., Freischem C.W. (1982): Der Einfluß von Urapidil auf das Hypophysen-Gonadensystem bei Mann und Frau. In (61), S. 179-189
- (97) Okada R.D., Kirshenbaum H.D., Kushner F.G., Strauss H.W., Dinsmore R.E., Newell J.B., Boucher C.A., Block P.C., Pohost G.M. (1980): Observer variance in the qualitative evaluation of left ventricular wall motion and quantitation of left ventricular ejection fraction using restand exercise multigated blood pool imaging. Circ.61: 128-136
- (98) Parkey R.W. (Dallas,Texas,U.S.A.) (1985): Radiation dose. Blood pool scintigraphy. In: Technescan PYP Gebrauchsinformation, Byk-Mallinckrodt, Petten (Holland)
- (99) Pegram B.L., Kobrin I., Natsume T., Gallo A.J., Frohlich E.D. (1984): Systemic and regional hemodynamic effects of acute and prolonged treatment with urapidil or prazosin in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Am.J.Med. 77 (4A):64-73
- (100) Pfisterer M.E., Battler A., Swanson S.M., Slutsky R., Froelicher V., Ashburn W.A. (1979): Reproducibility of ejection fraction determinations by equilibrium radionuclide angiography in response to supine bicycle exercise: Concise communication. J.Nucl.Med. 20:491-495
- (101) Polese A.C., Florentini A.C., Olivari M.T., Guazzi M.D. (1979): Clinical use of a calcium antagonistic agent (Nifedipine) in acute pulmonary edema. Am.J. Med.66:825-830
- (102) Pozenel H. (1986): Hämodynamische und telemetrische Untersuchungen unter Urapidil. In: (61), S. 89-98
- (103) Probst K.J., Casado G., Opitz G. (1983): Antihypertensive Therapie bei leichtem bis mittelschwerem Bluthochdruck. Allgemeinarzt 4:371-378

- (104) Puchstein C., Van Aken H., Zander J., Lawin P. (1984): Die Anwendung von Urapidil in der postoperativen Phase. *Anaesthesist* 33:224-227
- (105) Puri M.L., Sen P.K. (1977): *Nonparametric methods in multivariate analysis*. John Wiley, New York
- (106) Rahlf G. (1983): Histomorphologische Grundtypen der dilatativen Kardiomyopathie. *Z.Kardiol.* 72, Suppl.1,9 (A21)
- (107) Reifart N., Nadj M., Kaltenbach M., Bussmann W.-D.(Frankfurt): Prazosin bei chronischer Herzinsuffizienz - Langzeiteffekte. Vortrag anlässlich des Symposiums "Vasoaktive Substanzen bei Herzinsuffizienz", 3.-5.6.1985 in Frankfurt
- (108) Reiterer W. (Wien, Österreich): Acute and chronic effects of urapidil in congestive heart failure with hypertension. Vortrag anlässlich des Urapidil-Satelliten-Symposiums während des 9. Europäischen Kardiologie-Kongresses in Düsseldorf am 11.07.1984
- (109) Reiterer W. (1982): Der Akuteffekt von Urapidil (i.v.) auf die Belastungshämodynamik bei Hypertonikern mit Linksherzinsuffizienz. In: (61), S. 166-178
- (110) Riecker G. (Hrsg) (1982): *Klinische Kardiologie*. 2. Auflage. Springer, Berlin - Heidelberg - New York
- (111) Riecker G., Lüderitz B., Strauer B.E. (1982): Chronische Herzinsuffizienz. In: (110), S.557-664
- (112) Riegger A.J.G., Steilner H., Haeske W., Kraus C., Kromer E.P., Liebau G., Kochsiek K. (1985): Maximale Belastungstoleranz von Patienten mit congestiver Herzinsuffizienz unter einer Therapie mit Prazosin, Captopril und einer Kombination aus beiden Pharmaka. *Z. Kardiol.* 74 (Suppl.5)
- (113) Roth L.W. (1954): Blocking effects of a series of substituted piperazins. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 110:157
- (114) Ross J. (1976): Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Progr. Cardiovasc.Dis.* 1:255
- (115) Ross J.jr., Gault J.H., Mason D.T., Linhart J.W., Braunwald E. (1966): Left ventricular performance during muscular exercise in patients with and without cardiac dysfunction. *Circ.* 34:597
- (116) Rueter F.G. (1978): Physician and patient exposure during cardiac catheterization. *Circ.* 58:134-139
- (117) Rüger B. (1985): *Induktive Statistik*. Oldenbourg, München - Wien

- (118) Sarnoff S.J., Berglung E. (1952): Neurohemodynamics of pulmonary edema: IV. Effect of systemic vasoconstriction and vasodilation on flow and pressure in systemic and pulmonary vascular beds. *Am.J.Physiol.* 170:588
- (119) Schäfer N. (1982): Doppelblindstudie einer vergleichenden antihypertensiven Behandlung mit Urapidil gegen eine Kombination von Metipranolol und Butizid. In: (61), S. 243-250
- (120) Schmucker P., Franke N., von Ackern K., Peter K., Kreuzer E. (1981): Therapie des low-output-Syndroms mit Urapidil und Dobutamin. *Anaesthesist* 30:22-27
- (121) Schoetensack W. (1982): Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung und Wirkungsweise sowie über die Toxikologie von Urapidil. In: (61), S. 34-47
- (122) Schoetensack W., Bischler P., Dittmann E.Ch., Steini-jans V. (1977): Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Antihypertensivums Urapidil auf den Kreislauf und die Kreislaufregulation. *Arzneim.-Forsch.* 27:1908-1919
- (123) Schoetensack W., Bruckschen E.G., Zech K. (1983): Urapidil. In: *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs*. S. 19-48. Alexander Scriabine (Hrsg), Raven Press, New York
- (124) Schuster P. (1981): Einsatz des Antihypertensivums Ebrantil bei Hochdruckkrisen. *Klinikarzt* 2:3-14
- (125) Schwaiger M., Silber S., Klein U., Rudolph W. (1981): Reproduzierbarkeit szintigraphisch bestimmter links-ventrikulärer Funktionsparameter in Ruhe und während Belastung. *Z.Kardiol.* 70:262
- (126) Sefrin P., Hochrein H. (1985): Katecholamine im Rettungsdienst. *Notarzt* 1:57-76
- (127) Seldinger S.J. (1964): Technik der Arteriographie. In: *Handbuch der medizinischen Radiologie*. Bd.X/3. Olsson O., Strud F., Vieten H., Zuppinger A. (Hrsg). Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg - New York
- (128) Sharpe D.N., Coxon R.J. (1982): Clinical and hemodynamic effects of low dose captopril in severe chronic heart failure. *Br.J.Clin. Pharmacol.* 14 (Suppl.2):161-167
- (129) Siegel S. (1976): Nichtparametrische statistische Methoden. *Fachbuchhandlung für Psychologie*, Frankfurt
- (130) Silber S. (1983): Möglichkeiten und Grenzen der Radionuklid-Ventrikulographie zur Beurteilung pharmakologischer Interventionen, z.B. mit Nifedipin. In: *Erfahrungen mit Adalat in Klinik und Praxis*. Prüfergespräch am 23.10.1982 in München. *Perimed Fachbuch-Verlags-gesellschaft Erlangen*

- (131) Silber S., Schwaiger M., Klein U., Rudolph W. (1980): Quantitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion mit der Radionuklid-Ventrikulographie. Herz 5:146-158
- (132) Starling E.H. (1918): The linacre lecture on the law of the heart. Longmans, Green & Co, London
- (133) Stefan G. (1982): Doppelblindstudie über die Wirkung von Urapidil gegen Clonidin in der internistischen Praxis. In: (61), S. 221-226
- (134) Stokely E.M., Parkey R.W., Bonte F.J., Graham K.D., Stone M.J., Willerson J.T. (1976): Gated blood pool imaging following ^{99m}Tc stannous pyrophosphate imaging. Radiology 120:433
- (135) Storstein L. (1983): Is long-term treatment of heart failure with digitalis glycosides effective? In: Digitalistherapie heute. S.17-21. Gillmann H., Storstein L., Heusinger H., v.Wietersheim A.(Hrsg). Verlag f. angewandte Wissenschaft, München
- (136) Strauer B.E. (1982): Sondierung des Herzens (einschl. Meßgrößen). In: (110), S. 67-83
- (137) Strauss H.W., Zaret B.L., Hurley P.J., Natarajan T.K., Pitt B. (1971): A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. Am.J.Cardiol. 28:575-580
- (138) Tebbe U., Sciagrà R., Scholz K.H., Kreuzer H., Neuhaus K.L. (1985): Akutwirkung von Urapidil bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz. Z.Kardiol. 74 (Suppl.5), S.29
- (139) Theisen K. (1985): Welche Extrasystolen müssen behandelt werden? Schwerpunktmed.8:19-27
- (140) Van Zwieten P.A. (1975): Antihypertensive drugs with a central action. Progr. Pharmacol. 1:1
- (141) Van Zwieten P.A. (Amsterdam): Pharmacological and hemodynamic profile of urapidil. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (142) Vogel W.M. (1982): Veränderungen der Hämodynamik bei Probanden nach Urapidil. In: (61), S.81-88
- (143) Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E., Wallentin J. (1975): Effect of chronic betaadrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathie. Br.Heart J.37:1022

- (144) Wackers F.J.Th., Berger H.J., Johnstone D.E., Goldman L., Reduto L.A., Langou R.A., Gottschalk A., Zaret B.L. (1979): Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: Validation of the technique and assesment of variability. Am. J.Cardiol. 43:1159-1166
- (145) Wang R.C. (1984): Acute effects of intravenous urapidil in severe heart failure. Vortrag auf dem Asian-Pacific-Congress of Cardiology, Taipeh, November 1983 (zitiert nach Hochdruck, 1.Suppl. S.17)
- (146) Weisel R.D., Berger R.L., Hechtman H.B. (1975): Measurement of cardiac output by thermodilution. New Engl.J.Med. 292:682-684
- (147) Wießmann K.J., Münnighoff J., Krüger Ch. (1983): Antihypertensive Therapie mit Urapidil bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen. Fortschr.Med. 101:291-294
- (148) Zähringer J., Klepzig M., Greif J., Ludwig B., Strauer B.E. (1983): Antihypertensive Therapie mit Urapidil bei Hochdruckkrisen. Herz/Kreislauf 11:546-549
- (149) Zech K., Steinijans V. (Konstanz): Pharmacokinetics of urapidil. Vortrag anlässlich des 2. Urapidil-Symposiums in Gottlieben (Schweiz), 3.-4.06.1985
- (150) Zech K., Sturm E., Steinijans V. (1982): Pharmakokinetik und Metabolismus von Urapidil bei Tier und Mensch. In (61), S. 50-64

LEBENS LAUF

Am 16. Januar 1956 wurde ich als erster von drei Söhnen der Eheleute Rupert und Charlotte H a n y in Pfarrkirchen geboren.

Von 1962 bis 1967 besuchte ich die Grundschule und anschließend bis 1976 das Humanistische Gymnasium in Pfarrkirchen. Nach dem Abitur studierte ich zunächst sechs Semester Elektrotechnik/Kybernetik an der Technischen Universität München, bevor ich nach bestandenen Vordiplom zur Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität wechselte.

Nach dem zweiten Staatsexamen im März 1985 leistete ich mein Praktisches Jahr in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Innere Medizin), im Städtischen Krankenhaus München-Neuperlach (Gynäkologie und Geburtshilfe) und im Städtischen Krankenhaus München-Harlaching (Chirurgie) ab.

Am 9. Mai 1986 bestand ich den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung mit der Note "gut".

Die Approbation als Arzt wurde mir am 23. Mai 1986 erteilt. Seit August 1986 arbeite ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik der LVA Ndb./Opf. Passau-Kohlbruck.

Ich bin seit September 1984 mit der Kinderkrankenschwester Susanne Hany, geb. Raith, aus Passau verheiratet. Wir haben seit August 1986 eine Tochter.

